

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

No

1010

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre FEYEL

Né le 12 Mai 1906, à Paris

Docteur ès-Sciences

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris

Chargé de Recherches

de la Caisse Nationale de la Recherche Scientifique

ÉTUDE CYTOPHYSIOLOGIQUE

DE LA

SECRÉTION RÉNALE DE L'URÉE ET DES CHLORURES

DANS LE CAS DU FONCTIONNEMENT NORMAL ET AU COURS
DE LA NÉPHRITE EXPÉRIMENTALE AIGÜE AU NITRATE D'URANE

*Travail du Laboratoire de la Clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu de Paris
(Professeur Bernard CUNÉO)*

Président : M. B. CUNÉO, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1939

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre FEYEL

Né le 12 Mai 1906, à Paris

Docteur ès-Sciences

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris

Chargé de Recherches

de la Caisse Nationale de la Recherche Scientifique

ÉTUDE CYTOPHYSIOLOGIQUE

DE LA

SECRÉTION RÉNALE DE L'URÉE ET DES CHLORURES

DANS LE CAS DU FONCTIONNEMENT NORMAL ET AU COURS
DE LA NÉPHRITE EXPÉRIMENTALE AIGÜE AU NITRATE D'URANE

*Travail du Laboratoire de la Clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu de Paris
(Professeur Bernard CUNÉO)*

Président : M. B. CUNÉO, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.....	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET
Clinique de la Tuberculose	TROISIER..
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.....	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale.....	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) .. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER ... Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET. Physiologie.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUÏ. ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neurologie et Psychiatrie
 MÉNÉGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL... - Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY - RADOT			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

INTRODUCTION

Le travail que nous présentons comprend deux parties. Nous envisagerons en premier lieu les rapports qui lient les sécrétions rénales de l'urée et des chlorures dans le cas du fonctionnement normal et nous essaierons d'en établir le substratum morphologique. Dans la deuxième partie nous étudierons les perturbations profondes que l'intoxication uranique apporte à la structure cytologique du rein et les conséquences qui en découlent au point de vue de la sécrétion rénale de l'urée et des chlorures.

Les figures et photographies qui illustrent ce travail sont extraites de deux mémoires antérieurs parus, l'un aux *Archives d'Anatomie microscopique* (t. 35, p. 5), l'autre aux *Annales d'Anatomie pathologique* (t. 16, p. 561).

Pour l'intelligence de ce qui suivra il nous a semblé indispensable de tracer un bref tableau de la structure cytologique du tube urinaire et du rôle physiologique des principaux segments en ce qui concerne les substances qui nous intéressent : l'urée et les chlorures. Nous supposerons par la suite ces faits connus et nous renvoyons pour tous détails au travail original (Feyel, 1935) d'où ils sont extraits.

STRUCTURE CYTOLOGIQUE DU TUBE URINAIRE ET RÔLE PHYSIOLOGIQUE DE SES PRINCIPAUX CONSTITUANTS DU POINT DE VUE DE LA SÉCRÉTION DE L'URÉE ET DES CHLORURES

Suivant le régime alimentaire, végétarien ou carné, des espèces étudiées, il faut distinguer parmi les reins des Mammifères deux principaux types de structure. Nous n'envisagerons ici que ce qui a trait au rein des Carnivores : Chien, Chat, Rat, Souris, auquel ressemble le rein humain. Le rein du Cobaye et celui du Lapin se présentent en effet sous des aspects assez différents.

Le tube urinaire débute par le corpuscule de Malpighi constitué d'un glomérule entouré d'une capsule de Bowmann. Le premier segment du tube urinaire lui fait suite ; c'est le tube à bordure en brosse (tube contourné et tube droit 'des auteurs). Son chondriome, principalement représenté par les bâtonnets de Heidenhain, présente son maximum de développement dans la partie proximale sinueuse du tube ; il se réduit peu à peu à mesure que l'on s'avance dans la partie distale rectiligne (Turchini). Les cellules de ce tube possèdent normalement une zone de Golgi imprégnable par l'argent, qui comprend toujours les éléments du vacuome avec ou sans participation des éléments périvacuolaires du chondriome et de lipides diffus également périvacuolaires. La situation de cet ensemble oscille depuis une position franchement apicale jusqu'à la région paraéquatoriale.

La partie distale rectiligne du premier segment se continue par un tube de liaison : le tube grêle, qui constitue la branche descendante de l'anse de Henlé. Ce tube est franchement médullaire. Les cellules qui le tapissent ne présentent aucune différenciation apicale, leur cytoplasme même est des plus réduits. De fines mitochondries sont seules visibles, de part et d'autre du noyau. La zone de Golgi, également très réduite, est paraéquatoriale.

Le troisième segment ou pièce intermédiaire débute par une partie rectiligne : la branche ascendante de l'anse de Henlé ou branche large. Ses cellules ne présentent pas de bordure en brosse mais elles possèdent un chondriome différencié en bâtonnets de Heidenhain. Ces bâtonnets sont cependant plus courts que dans le premier segment, leur densité est d'ailleurs moindre, mais ils semblent plus épais ; il faut également noter leur colorabilité faible par rapport à ceux du premier segment. Les noyaux occupent souvent une position nettement apicale, tandis que la zone de Golgi demeure localisée au sommet des bâtonnets. Le segment intermédiaire de Schweigger-Seidel (2^e segment contourné) constitue la deuxième partie de la pièce intermédiaire. Son revêtement se différencie à partir de celui de la branche large de l'anse de Henlé ; il apparaît ainsi peu à peu avec des caractères propres. Il est constitué de deux catégories bien distinctes de cellules : les unes prennent rapidement, à mesure que l'on s'avance dans le tube, l'aspect de simples cellules cubiques de revêtement et ne possèdent qu'un chondriome réduit, ce sont les « cellules banales » ; d'autres cellules au contraire se différencient progressivement : ces « cellules spéciales »

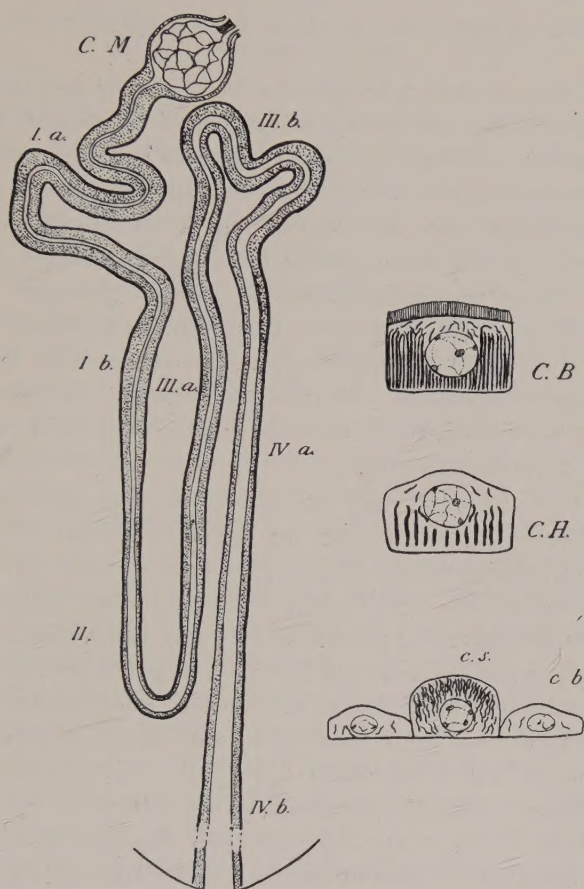


FIG. 1. — Schéma du tube urinaire des Mammifères.

- I. Tube à bordure en brosse.
 - Ia. Partie contournée (tube contourné).
 - Ib. Partie droite (tube de Schachowa).
 - II. Tube grêle (branche descendante de l'anse de Henlé).
 - III. Pièce intermédiaire.
 - IIIa. Branche ascendante large de l'anse de Henlé.
 - IIIb. Segment intermédiaire de Schweigger-Seidel.
 - IV. Système collecteur.
 - IVa. Tubes collecteurs des rayons médullaires de l'écorce.
 - IVb. Tubes de Bellini de la moelle.
- C. M.* Corpuscule de Malpighi constitué d'un glomérule entouré d'une capsule de Bowmann. *C. B.* Cellule à bordure en brosse dont le chondriome basal constitue les bâtonnets de Heidenhain. *C. H.* Cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Elles possèdent des bâtonnets courts et trapus, mais pas de bordure apicale différenciée. *c. b.* Cellules banales du revêtement des tubes distaux (segment intermédiaire et système collecteur). *c. s.* Cellule spéciale du revêtement des mêmes tubes distaux.

sont globuleuses, et leur pôle apical très développé fait saillie dans la lumière du tube. Ce dôme apical est rempli de chondriosomes en filaments courts et sinueux. Les techniques d'imprégnations argentiques ne mettent en évidence dans les cellules banales que quelques nodosités supranucléaires associées ou non à des filaments d'origine mitochondriale, tandis qu'au niveau des cellules spéciales on assiste à un phénomène particulier (observé pour la première fois par Okkels en 1929) : l'imprégnation totale du cytoplasme pouvant aller jusqu'à un noircissement absolu. Néanmoins, dans les cas où cette imprégnation diffuse n'est pas trop intense, on peut mettre en évidence un vacuome constitué de grosses et nombreuses nodosités supra et juxtanucléaires.

Le tube urinaire se termine par le système collecteur formé des tubes collecteurs corticaux puis des tubes de Bellini médullaires. Le revêtement de ces tubes comporte lui aussi des cellules spéciales qui sont comparables à celles du segment intermédiaire, et des cellules cubiques banales ; mais à mesure que l'on s'avance dans le tube on observe une différenciation de plus en plus élevée des cellules spéciales tandis que leur densité diminue. Si elles apparaissent en effet de plus en plus volumineuses, elles se raréfient petit à petit et disparaissent tout à fait avant d'arriver au niveau des papilles.

L'étude histophysiologique a de son côté abouti en ce qui concerne la sécrétion de l'urée et des chlorures aux conclusions suivantes :

L'urée et les chlorures passent par filtration à travers la membrane glomérulaire, mais l'excrétion de ces substances est principalement le fait de l'activité des cellules du tube à bordure en brosse. Ces substances traversent la membrane basale de ces cellules au niveau des bâtonnets, puis sont accumulées dans les vacuoles et enfin éliminées dans la lumière du tube. La sécrétion uréique peut même s'observer au niveau des cellules de la branche large de l'anse de Henlé (début de la pièce intermédiaire) et intéresser ainsi toutes les cellules qui possèdent un chondriome différencié en bâtonnets basaux. Jusqu'à présent les processus d'élimination de l'urée et des chlorures sont identiques ; c'est pendant le parcours des derniers segments du tube urinaire que vont apparaître les différences. L'urine au sortir du premier segment pénètre dans l'anse de Henlé par le tube grêle puis arrive dans la lumière de la branche ascendante large. A ce moment, ainsi que de nombreux auteurs l'ont montré, elle subit une forte concentration par suite d'une résorp-

tion aqueuse. C'est cette urine concentrée en urée et en chlorures qui pénètre dans le segment de Schweigger-Seidel et les tubes collecteurs. La résorption aqueuse continue très probablement à se faire sentir au niveau des cellules banales qui ne sont que la continuation des éléments de revêtement de l'anse large de Henlé. Il en résulte une certaine concentration des éléments de l'urine ; pour l'urée elle est définitive et c'est à cette même concentration qu'elle est éliminée par le rein. Bien au contraire, les chlorures subissent pendant le passage à travers ces segments distaux une résorption qui est pour la plus grande partie le fait de l'activité des « cellules spéciales » dont nous avons précisé plus haut les caractères morphologiques. Cette résorption, dont l'intensité varie avec l'état physiologique de l'animal étudié, semble bien être en rapport avec le mécanisme du maintien du seuil des chlorures dans le sang.

La sécrétion rénale apparaît donc comme un phénomène beaucoup plus complexe que ce qui avait été décrit précédemment : on peut y distinguer les phases suivantes :

- 1^o Filtration au niveau du glomérule (simple phénomène physique) ;
- 2^o Sécrétion de certaines substances (urée, chlorures, acide urique, etc.) au niveau du tube à bordure en brosse (1^{er} segment) ;
- 3^o Concentration par résorption d'eau au niveau de la pièce intermédiaire (anse large de Henlé surtout) ;
- 4^o Résorption de chlorures (peut-être d'autres substances à seuil) au niveau des segments distaux (cellules spéciales surtout).

L'appareil rénal apparaît donc constitué de deux organes : l'organe sécréteur constitué par les segments proximaux, l'organe de résorption (eau et certaines substances à seuil) constitué par les derniers segments du tube urinaire. L'anse de Henlé constitue une transition entre les deux parties, car si elle fonctionne principalement comme appareil de résorption d'eau, elle peut également participer à la sécrétion uréique ; elle apparaît donc comme un segment physiologiquement bipolaire.

MATÉRIEL ET TECHNIQUE

Nous avons utilisé des Rats blancs adultes de 90 à 150 grammes. Il est malheureusement impossible d'obtenir à plusieurs reprises chez un même animal une quantité de sang suffisante pour les analyses envisagées. Nous nous sommes donc contentés de l'unique prise de sang pratiquée en sacrifiant l'animal par ponction cardiaque. Elle permet suivant les cas de retirer de 2 à 4 centimètres cubes de sang. Nous avons mis en œuvre simultanément chez chaque animal des techniques chimiques et histologiques :

Techniques chimiques. — L'étude chimique a comporté pour chaque Rat le dosage de l'urée et du chlore plasmatique. Le sang était prélevé par ponction cardiaque après anesthésie préalable au cyclopenténylallylbarbiturate de soude à la dose de 10 milligrammes par 100 grammes d'animal, injecté sous la peau en solution aqueuse.

Le dosage de l'urée sanguine a été effectué suivant la technique iodométrique de Cuny et Robert, celui du chlore plasmatique par le procédé de Max Lévy. Ces deux méthodes microchimiques nous ont permis d'opérer sur 1 centimètre cube de plasma au total. La méthode de Cuny et Robert repose sur une précipitation de l'urée par le xanthidrol. Il est classique d'admettre que la présence de barbituriques dans le sang fausse les résultats des dosages d'urée par le xanthidrol. Nous avons pu prouver (Vieillefosse et Feyel, 1939) que dans les conditions susindiquées cette cause possible d'erreur n'entraîne pas en jeu.

Techniques histologiques. — Les reins ont toujours été prélevés aussitôt après la ponction cardiaque et des fragments minces ont été traités par les trois techniques convergentes suivantes :

1^o La technique cytologique de Dietrich-Parat, suivie de la coloration de Volkonsky, pour l'étude cytologique générale et en particulier pour celle du chondriome.

2^o La technique d'imprégnation argentique selon da Fano, qui demeure la méthode la plus simple et la plus fidèle (Feyel, 1935) pour mettre en évidence le vacuome dans les cellules rénales des Mammifères, à condition que l'on soit capable de faire la part, dans les images observées, entre l'imprégnation des vacuoles et celle de quelques éléments mitochondriaux.

3° La technique de Leschke pour la mise en évidence histochemique des chlorures selon le mode préconisé antérieurement par nous (Feyel, 1936).

Pour figurer clairement les résultats obtenus il était indispensable d'illustrer ce mémoire de nombreuses figures. Etant donné qu'il ne s'agit pas ici d'une étude morphologique de détails mais d'une étude quantitative comparative dans laquelle le nombre et la densité des vacuoles ou des précipités de chlorure réduit nous intéressait bien plus que la forme de ces éléments et leur localisation exacte dans le cytoplasme, nous avons largement fait usage de documents photographiques. Cependant nous avons préféré faire dessiner très exactement à la chambre claire des préparations obtenues par la méthode de Dietrich-Parat ; les microphotographies de ces préparations ne fournissent pas en effet d'images suffisamment nettes.

Nous avons réparti nos animaux en divers lots soumis soit à un régime alimentaire déterminé soit à des injections sous-cutanées de substances données en proportions connues. De nombreux animaux témoins ont été également étudiés.

PREMIÈRE PARTIE

LE FONCTIONNEMENT NORMAL

I. — HISTORIQUE

Les recherches d'histophysiologie rénale, si nombreuses cependant en ces dernières années, laissent encore dans l'ombre bien des points concernant la sécrétion des substances normales de l'urine, en particulier la possibilité d'interréactions de ces substances au point de vue de leur sécrétion. Il ne semble d'ailleurs pas que ces méthodes histophysiologiques permettent de mettre en valeur de tels phénomènes puisque les recherches quantitatives sont jusqu'à maintenant réservées aux seules méthodes physiologiques et chimiques. Les lois d'Ambard précisent les phénomènes de sécrétion rénale entendue d'une façon globale, mais ne font pas état de ces interréactions. C'est à **Léon Blum** qu'est due la première notion d'un tel phénomène avec son « azotémie par manque de sel ». Puis de nombreux auteurs ont étudié la question, principalement **Chabannier** et ses collaborateurs, **Max Lévy** et ses collaborateurs. Le fait clinique est maintenant bien connu ; il tend à prendre une grande importance dans le domaine chirurgical ; ce sont les azotémies avec hypochlorémies postopératoires auxquelles on rattache les phénomènes de choc. C'est à **Binet** et à ses collaborateurs que l'on doit les résultats les plus complets en la matière. On en trouvera l'exposé dans la thèse de son élève **Viala** (1936). Le remède est également bien connu : la rechloruration qui entraîne la chute de l'azotémie. Si le fait clinique est établi, sa pathogénie demeure en revanche obscure et réduite à des hypothèses. Pour **Léon Blum**, le manque de sel produirait un abaissement de la concentration moléculaire du sang,

lui-même responsable du mauvais fonctionnement rénal et de l'azotémie consécutive. Chabanier pense que l'hypochlorémie déclenche une oligurie relative due à une modification de l'équilibre acido-basique de la cellule rénale. Enfin Max Lévy, dans ses travaux sur les accidents postopératoires avec hyperazotémie, insiste fort justement sur la notion de chloropénie et sur la nécessité impérieuse de la combattre d'urgence ; il ne veut cependant pas voir de rapport de cause à effet entre la chloropénie et l'hyperazotémie, il parle d'hyperazotémie *avec* (et non plus *par*) chloropénie. Il convient de rendre un juste hommage aux magnifiques résultats obtenus par la méthode physiopathologique clinique dans ce chapitre particulier du problème de la sécrétion rénale. Ils n'ont pas leur équivalent dans les résultats des recherches histophysiologiques. Il nous a semblé intéressant de reprendre cette question en essayant justement d'associer les deux méthodes chimiques et histologiques et de rechercher ainsi si ces phénomènes qui se traduisent par un syndrome humoral maintenant classique correspondent à une réalité histophysiologique.

La structure de l'appareil rénal a été étudiée dans un précédent travail (Feyel, 1935) au double point de vue cytologique et histophysiologique, et l'on s'est efforcé de dégager par cette méthode les lois morphologiques de la sécrétion de l'urée et des chlorures. Le rôle de résorption de certaines cellules spéciales des segments distaux a été mis en lumière et opposé au rôle sécrétoire des cellules des segments proximaux. Une nouvelle théorie, fondée sur des arguments tant morphologiques qu'histophysiologiques, a été proposée. Elle tient d'ailleurs compte des résultats expérimentaux des divers auteurs.

Tout récemment enfin nous avons (Feyel, 1936), en utilisant les mêmes méthodes histophysiologiques, attiré l'attention sur les actions réciproques des sécrétions rénales de l'urée et des chlorures. Mais l'étude ne pouvait être complète qu'en soumettant les résultats des techniques histophysiologiques au contrôle chimique du sang. Ce sont les résultats de ce travail d'ensemble qui complètent et confirment ce qui avait été déjà annoncé que nous apportons aujourd'hui.

II. — ÉTUDE DES ANIMAUX TÉMOINS

Nos Rats témoins, de même provenance et de même âge que les autres, recevaient une nourriture variée comprenant du pain, du riz, de l'avoine, de la salade et une fois par semaine une petite quantité de viande crue hachée.

ANIMAUX		RÉSULTATS CHIMIQUES		RÉSULTATS HISTOLOGIQUES		
N°	Poids en gr.	Urée en gr. par litre.	Chlore en gr. par litre.	Activité générale de la sécrétion.	Chlorures sécrétion.	Chlorures résorption.
36	110	0,22	3,7	+	+	+
37	110	0,16	3,4	+	+	++
38	95	0,17	3,2	+	+	++
39	110	0,35	3,3	+	+	+
46	90	0,35	3,1	+	+	++
47	125	0,36	3,1	+	+	+++
48	—	0,19	3,4	+	+	+
49	105	0,19	3,3	+	+	+
54	95	0,33	3,1	+	+	+++
55	122	0,55	3,0	++	++	++++
57	110	0,29	2,9	+		+++
58	105	0,58	3,0	+++	+++	++++
179	130	0,33	2,8		+++	+++

Tableau 1. — Rats témoins.

Résultats chimiques. — Les dosages effectués chez ces animaux nous ont permis de constater des variations assez importantes du taux de l'urée sanguine et, fait plus surprenant, des variations très nettes de la chlorémie plasmatique. Nous avons synthétisé les résultats obtenus dans le tableau 1.

La comparaison entre les taux d'urée et de chlore montre que la chlorémie est la plus élevée chez les animaux dont l'azotémie est la plus basse et inversement. Deux cas fixent cependant l'attention : les Rats n^{os} 55 et 58. Leur azotémie élevée à 0,55 et 0,58 correspond d'ailleurs à une chlorémie exceptionnellement basse à 3,0. Ces chiffres semblent tout d'abord aberrants lorsqu'on les compare aux autres ; on en aura facilement l'explication lorsqu'on notera que ces animaux ont été, et eux seuls, sacrifiés le lendemain du jour où le lot des témoins recevaient leur portion de viande crue hebdomadaire. Ces résultats témoignent d'ailleurs de l'imperfection du mécanisme de régulation chez le Rat ; ils n'en sont du reste que plus

12 ÉTUDE CYTOPHYSIOLOGIQUE DE LA SÉCRÉTION RÉNALE

intéressants puisqu'ils permettent de saisir la marche des phénomènes avant qu'ait pu intervenir la régulation : un simple repas de

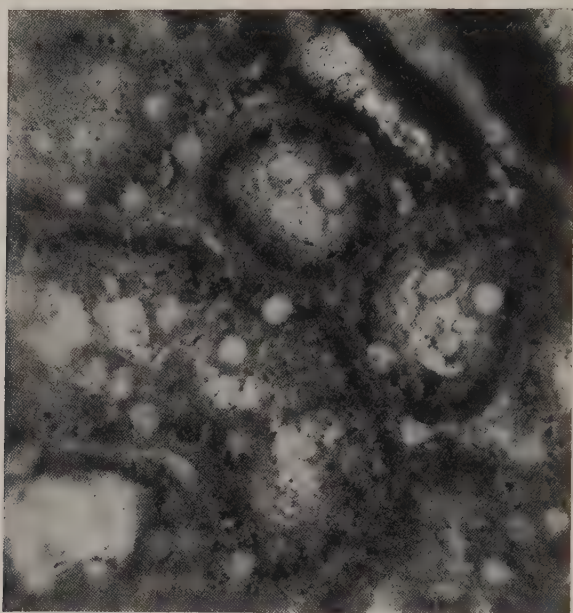


FIG. 2. — Rat n° 37 ; Témoin. (da Fano). Zone corticale. (Gr. 700).

Les vacuoles plus ou moins anastomosées avec des chondriosomes imprégnés dessinent dans la plupart des tubes des guirlandes festonnées paranucléaires.

viande entraîne chez le Rat une élévation nette du taux de l'azotémie qui s'accompagne d'une chute importante de la chlorémie.

Résultats histologiques. — L'examen histologique des reins des Rats témoins nous a également donné des résultats quantitatifs. Nous avons pu figurer sur le tableau 1 l'importance des phénomènes : la sécrétion en général (comprenant la sécrétion uréique et chlorurée) et la résorption des chlorures, par un nombre varié de croix. Nous avons ainsi la possibilité d'envisager séparément les diverses phases du fonctionnement rénal puis de comparer les activités des appareils de sécrétion et de résorption.

La technique de da Fano nous permet d'apprécier l'activité de la sécrétion en général par l'examen du vacuome des cellules du premier segment : le tube à bordure en brosse. Il ne s'agit d'ailleurs

pas seulement de compter le nombre des vacuoles et d'apprécier leur taille ; le type même de l'imprégnation peut en effet fournir de précieux renseignements. Il a été établi (Feyel, 1935) que, d'une manière générale, l'imprégnation argentique réalise dans les cellules glandulaires en état d'équilibre fonctionnel une figure complexe se

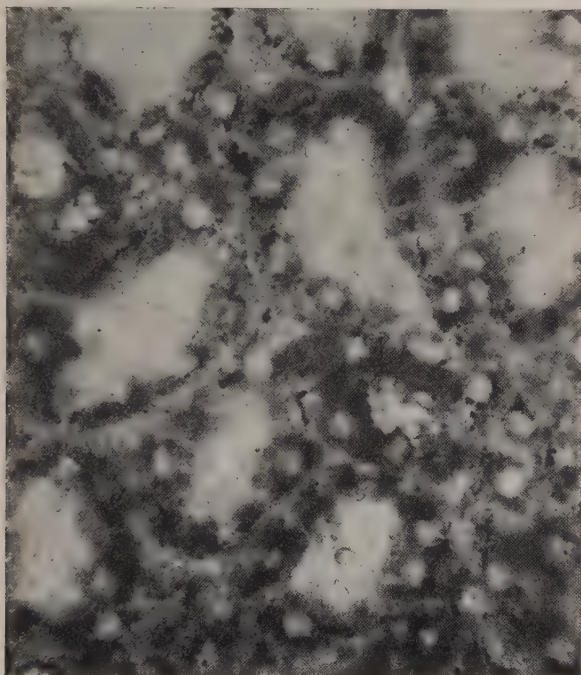


FIG. 3. — Rat n° 58 ; Témoin ayant reçu une ration de viande la veille des prélèvements. (da Fano). Zone corticale. (Gr. 700).

Imprégnation très riche, vacuoles assez volumineuses réparties sur toute la hauteur des cellules des tubes sécréteurs.

composant non seulement des vacuoles mais de certains éléments du chondriome (chondriome actif de Parat). Ces éléments généralement périvacuolaires constituent la figure connue classiquement sous le nom d'appareil de Golgi. Lorsque l'équilibre entre l'accumulation intracellulaire et l'élimination des substances hors de la cellule se détruit, par apport brusque de matériaux qui tendent à s'accumuler par exemple, cet appareil de Golgi se désagrège, et les imprégnations argentiques n'intéressent généralement plus que les seuls éléments vacuolaires. Les vacuoles sont d'ailleurs dans ce cas

toujours bien reconnaissables, grâce à la conservation de la forme régulièrement arrondie. L'urée et les chlorures sont sécrétés par la cellule à bordure en brosse par l'intermédiaire du vacuome. Les



FIG. 4. — Rat n° 37 ; Témoin. (Dietrich-Parat-Volkonsky). Zone médullaire.

On n'observe qu'une seule cellule spéciale dans le champ.
Le chondriome de cet élément est d'ailleurs assez clairsemé.

images observées chez nos Rat témoins sont toutes comparables : il s'agit d'une imprégnation mixte, type appareil de Golgi, localisée dans la région paranucléaire. Chez les Rats n°s 55 et 58 au contraire, l'imprégnation est nettement plus abondante, et l'on doit noter de plus la tendance à l'apparition de vacuoles isolées ; il n'y a plus d'appareil proprement dit. La comparaison des figures 2 et 3 illustre d'ailleurs ce phénomène. La technique histochimique de Leschke

nous a également révélé une augmentation de la sécrétion chlorurée chez les Rats n^{os} 55 et 58. Ces faits confirment donc bien ce qui avait été annoncé (Feyel, 1936) : l'hypersécrétion uréique s'accom-

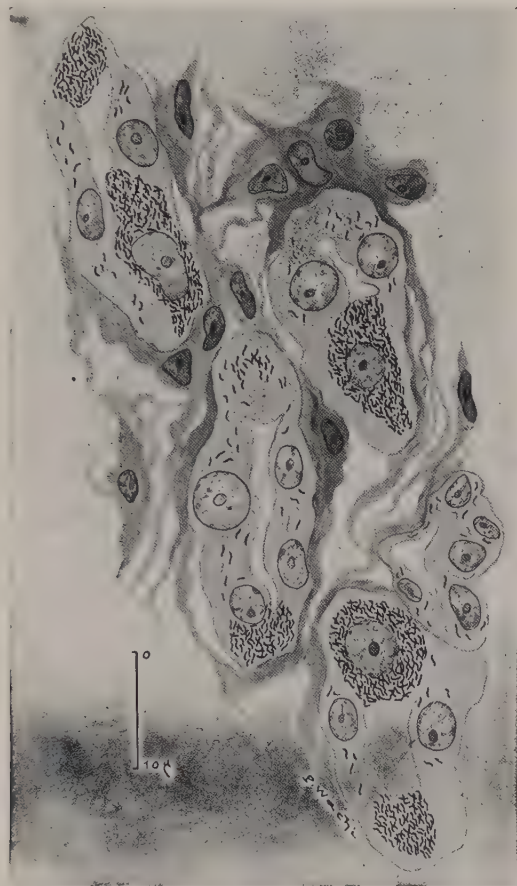


FIG. 5. — Rat n^o 55 ; Témoin ayant reçu une ration de viande la veille des prélèvements. (Dietrich-Parat-Volkonsky). Zone médullaire.

Les cellules spéciales sont nombreuses et possèdent un chondriome bien développé (comparer avec la figure 4).

pagne d'une hyper-sécrétion chlorurée au niveau des cellules à bordure en brosse.

L'étude de la résorption chlorurée revient à examiner le comportement des cellules spéciales. Mais, comme nous l'avons expliqué plus haut, les variations de l'activité physiologique de ces éléments

s'accompagnent toujours de modifications morphologiques faciles à observer sur les préparations obtenues après fixation de Dietrich-Parat. L'augmentation de l'activité physiologique des cellules de résorption ne se traduit d'ailleurs pas seulement par une hyper-



FIG. 6. — Rat n° 37 ; Témoin. (da Fano). Zone médullaire. (Gr. 60).

La densité des cellules spéciales, assez forte au niveau du début des tubes collecteurs, diminue rapidement si l'on descend dans les tubes de Bellini de la moelle.

plasie des cellules spéciales mais par la différenciation hyperplasique de cellules spéciales plus nombreuses, en particulier dans la zone médullaire. De même, l'examen des imprégnations argentiques nous montrera un nombre plus ou moins grand de cellules noires dans la zone médullaire suivant l'importance de l'activité de résorption. Mais cette activité de résorption chlorurée est d'autre part parfaitement mise en évidence par l'examen des pièces traitées suivant la méthode de Leschke. Nos résultats, absolument concordants pour les trois méthodes envisagées, nous prouvent que le maximum de l'activité des cellules spéciales, c'est-à-dire la résorption

chlorurée maxima, s'observe chez les mêmes Rats n^{os} 55 et 58 qui présentent une sécrétion maxima de chlorure et d'urée. La comparaison entre les figures 4 et 5 permet de juger de l'importance de l'hyperplasie des cellules spéciales. Cette hyperplasie porte sur



FIG. 7. — Rat n^o 55 ; Témoin ayant reçu une ration de viande la veille des prélèvements. (da Fano). Zone médullaire. (Gr. 60).

On remarque la forte densité des cellules spéciales. Celles-ci sont encore nombreuses fort avant dans la moelle (comparer avec la figure 6).

des cellules qui ne se distinguaient pas chez le Rat n^o 37 par exemple, ce qui augmente le nombre des cellules visibles dans un même champ microscopique. Cette hyperplasie des cellules spéciales déjà existantes porte sur la taille des éléments et surtout sur l'appareil mitochondrial qui subit un développement considérable. La comparaison entre les figures 8 et 9 nous montre l'aspect des cellules du tube collecteur traité par la méthode de Leschke. Chez le Rat n^o 37 à chlorémie normale les grains de chlorure d'argent réduit sont dans la lumière du tube, collés aux dômes apicaux des cellules spéciales, mais on n'en observe en position intra-cellulaire que dans de rares

cellules, et cela avec une densité assez faible. Chez les Rats n^{os} 55 et 58 à chlorémie basse, les grains noirs s'observent au contraire en forte densité dans le cytoplasme de nombreuses cellules spéciales.

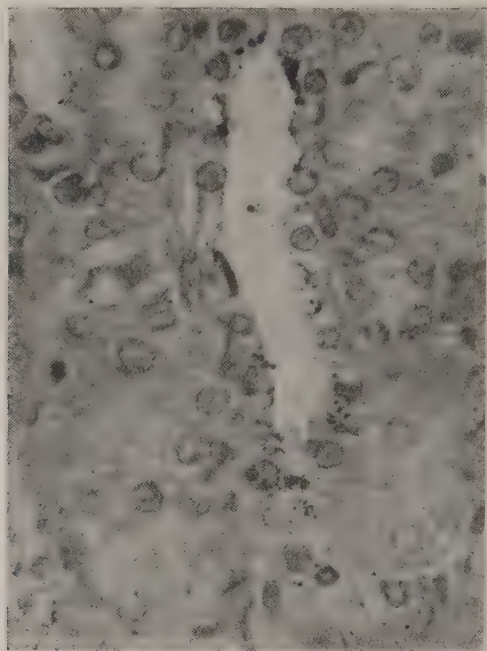


FIG. 8. — Rat n^o 36 ; Témoin. (Leschke-chlorures). Rayons médullaires. (Gr. 700).
Au milieu de la figure on distingue un tube collecteur dont la lumière est béante.
Dans cette lumière on observe des grains noirs de chlorure d'argent réduit collés aux parois. Quelques cellules spéciales en possèdent dans leur cytoplasme, mais la plupart des cellules spéciales sont vides de chlorures.

Conclusion. — La comparaison entre les résultats chimiques et les résultats histologiques fait clairement ressortir les points suivants :

1^o La sécrétion d'urée et de chlorures est, comme il fallait s'y attendre, maxima chez les animaux qui possèdent le plus d'urée dans le sang.

2^o La résorption chlorurée au niveau des cellules spéciales du segment intermédiaire et des tubes collecteurs est d'autant plus forte que la chlorémie est plus faible. Plus celle-ci tend à baisser (elle est minima chez les animaux qui sécrètent le plus d'urée et par là même le plus de chlorures) plus l'activité de l'appareil de résorption est

intense ainsi qu'en témoignent les images morphologiques. (Voir tableau 1, colonne de droite.)

L'étude des Rats témoins nous a permis d'établir la concordance qui existe entre les résultats obtenus par les méthodes chimiques et

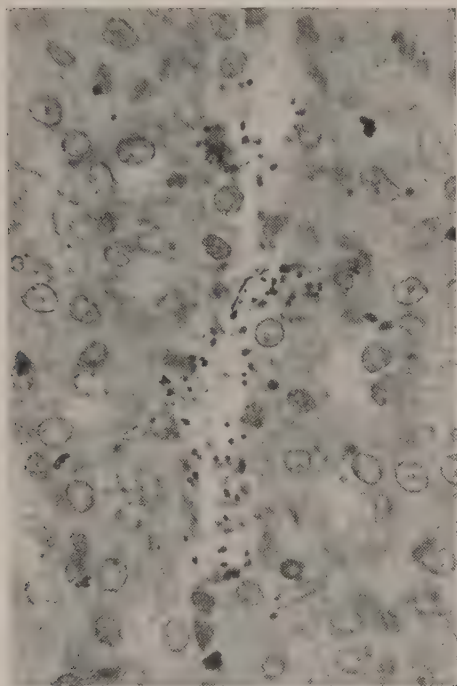


FIG. 9. — Rat n° 58 ; Témoin ayant reçu une ration de viande la veille des prélèvements. (Leschke-chlorures). Rayons médullaires. (Gr. 700).

La lumière du grand tube collecteur qui occupe le milieu de la figure est pleine de grains noirs de chlorure d'argent réduit, mais on observe en outre de nombreux grains intracytoplasmiques. Deux cellules spéciales se montrent en particulier très riches en chlorures (comparer avec la figure 8).

ceux que l'on obtient par les méthodes histologiques. Mais alors que les méthodes chimiques des dosages humoraux ne peuvent nous fournir qu'une résultante des activités rénales simultanées de sécrétion, de concentration et de résorption, les méthodes cytologiques et histochimiques nous permettent de saisir à un instant donné l'importance comparée de ces divers facteurs, en particulier du cycle des chlorures qui, dans le cas d'animaux à régulation par-

faite, dont le seuil serait stable, échapperait complètement par suite d'une action compensatrice aux techniques d'analyse humorale. Nous aurons besoin dans l'étude des Rats soumis à des régimes variés ou à des traitements par injections de substances déterminées d'établir des comparaisons avec les témoins. Il nous faut donc une valeur type de l'azotémie et de la chlorémie chez ces animaux. La moyenne des résultats obtenus chez les témoins pourra nous fournir des valeurs acceptables. Nous adopterons donc comme caractéristiques des Rats témoins les chiffres suivants :

Azotémie : 0,27 pour une chlorémie plasmatique de 3,20 exprimées en grammes d'urée et de chlore par litre de plasma.

III. — L'INFLUENCE DU RÉGIME ALIMENTAIRE

Nous avons déjà vu par l'étude des animaux témoins combien les Rats sont sensibles aux moindres variations de régime ; une petite quantité de viande introduite dans leur alimentation se traduit par un déséquilibre humoral avec hyperazotémie et chloropénie. Nous avons essayé de préciser davantage le mécanisme de ce déséquilibre humoral lié au régime, et étudié les modifications morphologiques qui l'accompagnent. Pour cela nous comparerons aux animaux témoins précédemment étudiés :

ANIMAUX				SANG		MOYENNES		
N°	Poids en gr.	Durée de la diète en h.	Nature de la diète	Urée en gr. par litre.	Chlore en gr. par litre.	Durée de la diète en h.	Urée.	Chlore.
171	150	48	totale	0,42	3,15	48	0,49	3,13
172	145	48	totale	0,56	3,12			
33	75	72	hydrique	0,54	3,02	72	0,63	3,06
40	55	72	totale	0,72	3,10			
65	95	96	hydrique	0,83	2,25	96	0,88	2,76
66	100	96	hydrique	1,05	—			
67	150	96	totale	1,07	—			
68	130	96	totale	0,90	2,95			
74	135	96	hydrique	0,65	3,09			
81	60	96	totale	0,77	—			

Tableau 2, — Rats à la diète.

1° Des animaux maintenus à la diète pendant des temps déterminés :

2° Des animaux nourris exclusivement à la viande crue pendant des temps déterminés.

A. — ANIMAUX A LA DIÈTE

Certains animaux ont été placés à la diète totale, d'autres à la diète hydrique. Les temps de diète ont été de 48, 72, 96 heures à la

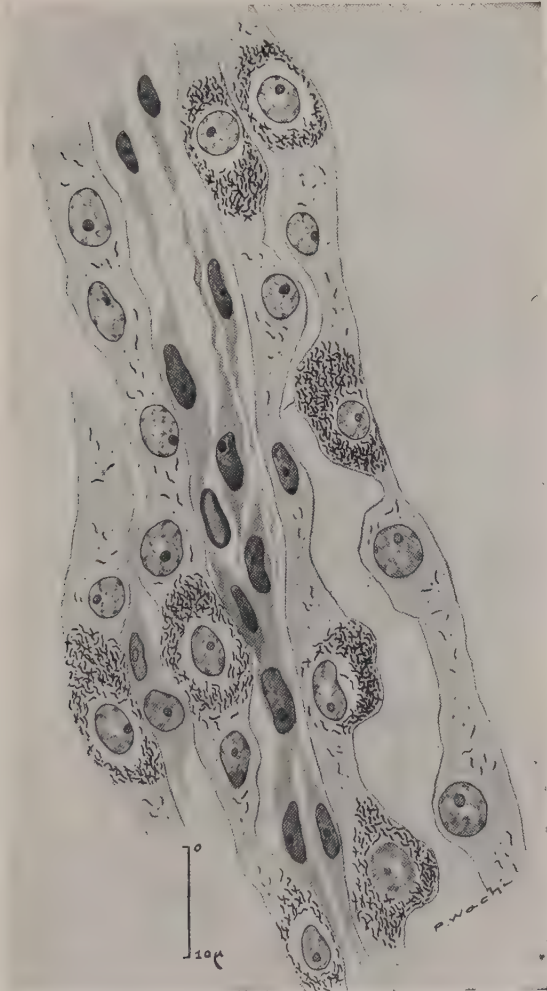


FIG. 10. — Rat n° 68 ; Rat maintenu pendant 96 heures à la diète totale (Dietrich-Parat-Volkonsky). Zone médullaire.

Les cellules spéciales sont très nombreuses et volumineuses. Leur chondriome, très dense, est tassé contre les parois cellulaires laissant au centre une aréole claire périnucléaire.

suite desquels les animaux ont été sacrifiés par ponction cardiaque.

Résultats chimiques. — Les résultats des examens humoraux sont donnés par le tableau 2.

Ils montrent que la diète provoque chez le Rat :



FIG. 11. — Rat n° 33 ; Rat maintenu pendant 72 heures à la diète hydrique. (da Fano). Zone médullaire. (Gr. 60).

L'aire d'extension des cellules spéciales est très agrandie. On observe de ces éléments jusque dans la zone des papilles.

- 1° Une élévation progressive du taux de l'urée dans le sang.
- 2° Une chute rapide de la chlorémie plasmatique qui finit par atteindre des taux extrêmement bas lorsque la diète est suffisamment prolongée.

Nous retrouvons en somme des résultats de même ordre que ceux que nous avons observés chez les Rats témoins ; aux taux d'urée les plus hauts correspondent les taux de chlore les plus bas et inversement. Mais ici l'ampleur des phénomènes est plus considérable et les différences enregistrées sont bien plus fortes.

Résultats histologiques. — La technique de Dietrich-Parat nous fournit des images très comparables à celles que l'on observe chez les témoins, sauf toutefois au niveau des segments distaux (voir fig. 10) dont les cellules spéciales présentent une très forte hyperplasie. Il faut noter le développement considérable du chondriome de ces éléments ; les chondriosomes se montrent particulièrement

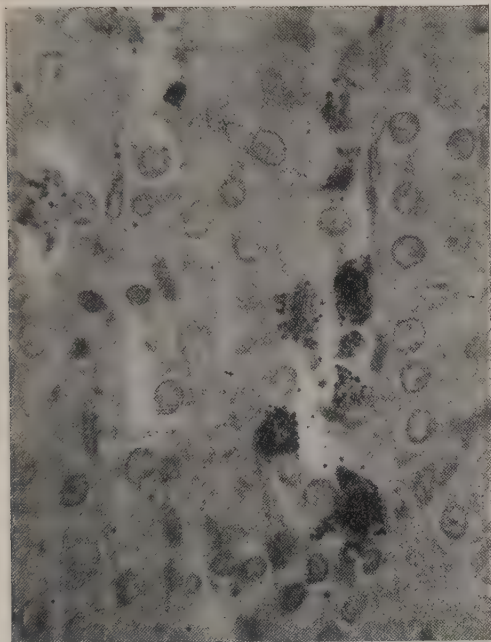


FIG. 12. — Rat n° 67 ; Rat maintenu pendant 96 heures à la diète totale. (Leschke-chlorures). Rayons médullaires. (Gr. 700).

On distingue un tube collecteur possédant de volumineuses cellules spéciales bourrées de grains noirs de chlorure d'argent réduit.

nombreux au contact du dôme apical des cellules, c'est-à-dire le long de la surface absorbante.

L'examen des imprégnations argentiques nous permet d'évaluer l'importance des phénomènes d'activité des cellules spéciales par le nombre des cellules noircies dans la zone médullaire. Les images obtenues (fig. 11) sont comparables à celles observées chez les Rats témoins n°s 55 et 58 à repas carné récent (voir fig. 7). Mais cette ressemblance est limitée aux tubes distaux. La zone corticale se

montre en effet très différente, on n'y observe plus d'activité sécrétoire ; l'imprégnation des cellules à bordure en brosse intéresse des éléments filamenteux grêles ne comprenant que peu de vacuoles ; elle est moins riche que celle des témoins du type du Rat n° 37.

La technique de Leschke nous permet de confirmer ces différents

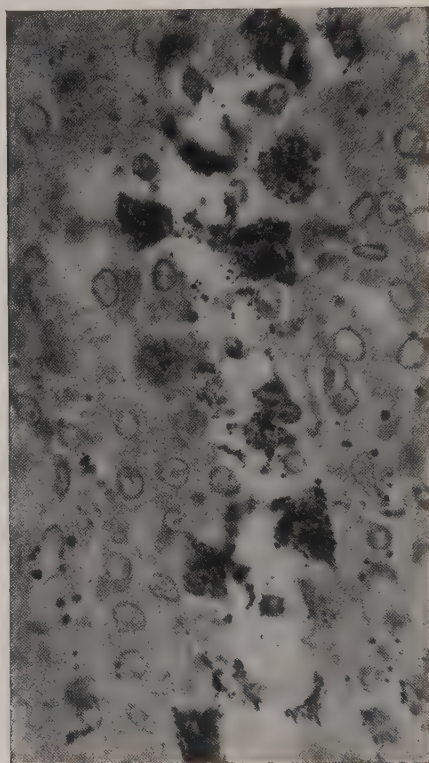


FIG. 13. — Rat n° 66 ; Rat maintenu à la diète hydrique pendant 96 heures. (Leschke-chlorures). Rayons médullaires. (Gr. 700).

Les cellules spéciales, comme dans le cas de la figure 12, sont volumineuses et bourrées de grains de chlorure d'argent réduit.

résultats. Ce sont les animaux à la diète qui nous fournissent les plus belles figures de résorption de chlorures. Les conditions de diète totale ou hydrique n'influent d'ailleurs que fort peu sur l'intensité des phénomènes observés (comparer les fig. 12 et 13). Les cellules spéciales sont électivement remplies de granulations noires très denses, qui témoignent ainsi de la richesse en chlorures et par là

même de leur intense activité de résorption. Au niveau de l'appareil sécrétoire au contraire, on n'observe que très peu de chlorures dans le cytoplasme des cellules à bordure en brosse.

Conclusions. — La comparaison des résultats chimiques et histologiques nous montre que la chloropénie qui caractérise manifestement ces Rats à la diète s'accompagne au niveau des cellules spéciales d'un travail de résorption intense. La sécrétion rénale reste faible au niveau des cellules à bordure en brosse, ainsi qu'en témoigne le peu de développement du vacuome de ces cellules, et cette parésie de l'appareil sécrétoire, que nous pouvons constater histologiquement, s'accompagne d'une hyperazotémie croissante.

B. — ANIMAUX NOURRIS EXCLUSIVEMENT A LA VIANDE

Ces Rats recevaient une ration journalière de 100 grammes par 24 heures. Ils ont été répartis en deux lots. Les premiers ne recevaient que de la viande crue hachée pure ; du sel en poudre, à raison de 5 grammes de sel pour 100 grammes de viande, était incorporé dans la viande des seconds. Nous avons sacrifié des Rats de chaque lot au bout de 15, 30 et 40 jours.

Résultats chimiques. — Les résultats des dosages humoraux sont donnés par le tableau 3.

Nous remarquons tout d'abord le peu d'influence du nombre de jours de régime ; les résultats sont dans l'ensemble les mêmes au bout de 15 jours qu'au bout de 30 ou de 40 jours. Mais si l'on compare les parties droite et gauche du tableau, on doit constater que les animaux recevant de la viande salée ont une azotémie en moyenne moins forte que les animaux soumis au régime de la viande pure : l'influence de la chlorémie sur l'azotémie est des plus nettes. D'autre part nous devons remarquer chez les animaux nourris à la viande pure une chute considérable du taux de chlore dans le sang. Cette chute ne saurait s'expliquer par le manque de sel du régime, car nos Rats témoins, qui ont reçu une nourriture variée, n'ont pas non plus reçu une alimentation particulièrement salée ; il faut en conclure que c'est le ré-

gime à la viande qui est responsable de cette hypochlorémie. Il apparaît donc nettement que l'hyperazotémie entraîne à son tour une hypochlorémie.

VIANDE PURE					VIANDE SALÉE			
N°	Poids en gr.	Urée en gr. par litre.	Chlore en gr. par litre.	Durée du régime.	N°	Poids en gr.	Urée en gr. par litre.	Chlore en gr. par litre.
43	105	0,94	2,76	15 jours	42	105	0,52	3,09
45	110	1,00	3,00		44	125	0,70	3,23
50	170	0,74	3,16		52	120	0,38	3,23
51	150	0,72	—	30 jours	63	105	0,76	3,23
61	130	0,80	2,95		64	100	0,75	—
86	115	—	3,09	40 jours	89	110	0,65	3,45
92	95	1,00	3,02		95	110	0,76	3,32
Moyenne		0,86	3,00		Moyenne		0,64	3,26

Tableau 3. — Rats nourris à la viande.

Résultats histologiques. — Le régime à la viande n'est évidemment pas un régime normal chez le Rat. Il entraîne fréquemment l'apparition de lésions rénales ; aussi n'avons-nous pu retenir qu'un nombre relativement restreint d'animaux, les seuls qui ne présentaient aucune lésion. Ce sont ces cas que nous avons rapportés dans le tableau 3.

Les techniques cytologiques nous permettent d'observer chez les animaux nourris à la viande pure un développement considérable des cellules spéciales des tubes collecteurs ; elles sont nombreuses, volumineuses et bourrées de chondriosomes (fig. 14). Au contraire les cellules spéciales sont nettement moins nombreuses chez les animaux nourris à la viande salée ; elles sont toujours volumineuses mais moins riches en chondriome. Celui-ci est en effet réduit à une couche de chondriosomes accolés au dôme apical qui laissent un grand espace vide dans la zone paranucléaire (fig. 15).

Les préparations obtenues par imprégnation argentique nous renseignent sur l'importance des phénomènes de sécrétion et de résorption. Chez les animaux nourris à la viande pure, l'activité sécrétoire ne semble pas très considérable eu égard au taux élevé de l'urée sanguine ; elle semble à peine comparable à celle des témoins (comparer la fig. 16 avec la fig. 23). Mais si pour chaque cellule considérée isolément les phénomènes sécrétoires demeurent ainsi

relativement modérés, tous les néphrons participent à cette sécrétion, alors que dans le cas des témoins n^{os} 55 et 58, à côté de néphrons très actifs il en restait d'autres dans un état de semi-repos. Il semble

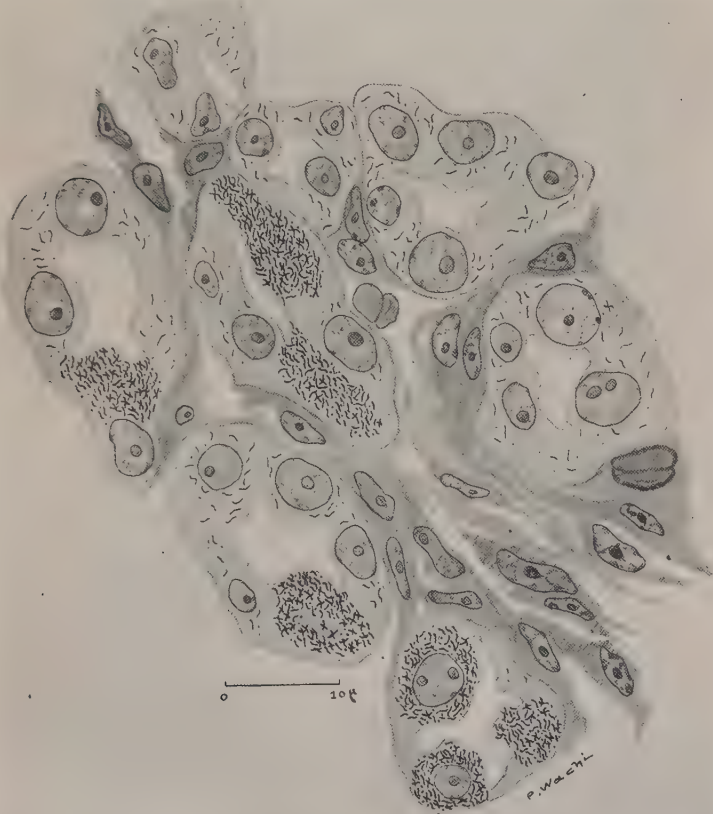


FIG. 14. — Rat n^o 45 ; Rat nourri exclusivement à la viande pure pendant 15 jours. (Dietrich-Parat-Volkonsky). Zone médullaire.

Les cellules spéciales sont nombreuses et leur chondriome est bien développé.

donc que chez les animaux à la viande la qualité de la fonction de sécrétion ne s'augmente pas, mais qu'une certaine compensation quantitative intervienne, du fait de l'entrée en jeu de tous les néphrons préalablement en réserve. Chez les animaux nourris à la viande salée, l'activité sécrétoire est également étendue à tout le rein, mais ici l'activité cellulaire est plus importante que dans le cas précédent (fig. 17). Dans certains cas (fig. 18), les cellules rénales sont absolu-

ment bourrées de grosses vacuoles arrondies qui témoignent de l'importance du travail accompli par les cellules rénales.

Les imprégnations argentiques nous permettent également d'éva-

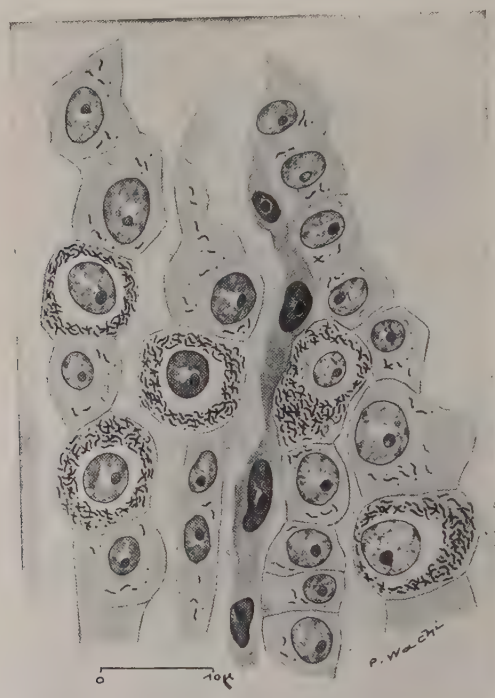


Fig. 15. — Rat n° 52 ; Rat nourri exclusivement à la viande salée depuis 30 jours. (Dietrich-Parat-Volkonsky). Zone médullaire.

On observe encore des cellules spéciales, mais leur chondriome est moins abondant que dans le cas de la figure 14. Les chondriosomes sont tassés contre les parois cellulaires et laissent une aréole centrale claire périnucléaire.

luer le travail des cellules spéciales. Celles-ci sont plus noires et leur densité est plus forte chez les Rats nourris à la viande pure que chez ceux qui ont absorbé de la viande salée. Ce résultat confirme ce que nous ont déjà montré les préparations cytologiques selon Dietrich-Parat (fig. 19 et 20).

La technique histochimique de Leschke nous révèle l'importance du transit chloruré chez ces animaux. Ce transit débute par une forte sécrétion au niveau du tube à bordure en brosse ainsi qu'en témoignent les figures 21 et 22. (Cette sécrétion est d'ailleurs plus

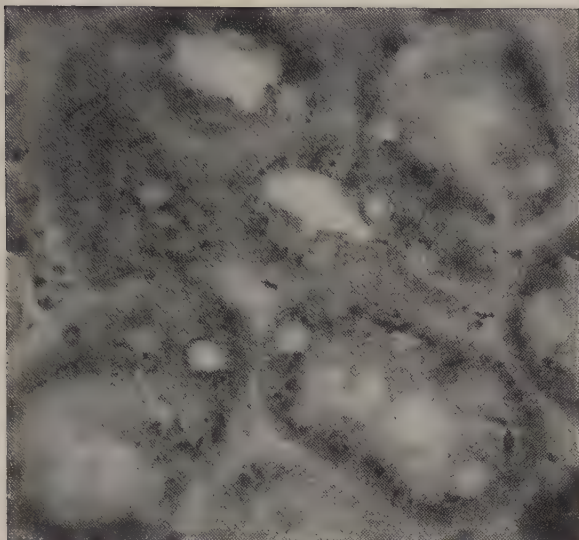


FIG. 16. — Rat n° 43 ; Rat nourri exclusivement à la viande pure pendant 15 jours. (da Fano). Zone corticale. (Gr. 700).

L'imprégnation des tubes sécréteurs est assez pauvre. Il s'agit d'un système de vacuoles anastomosées en guirlandes péri-équatoriales.

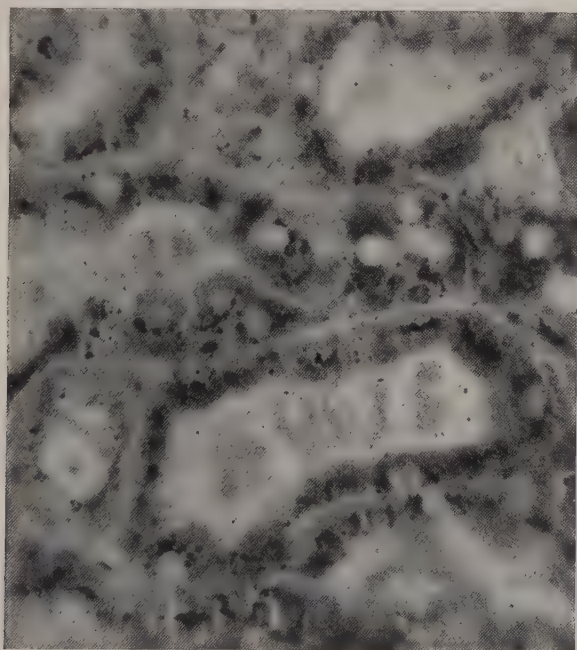


FIG. 17. — Rat n° 44 ; Rat nourri exclusivement à la viande salée pendant 15 jours. (da Fano). Zone corticale. (Gr. 700).

L'imprégnation des cellules sécrétoires est très riche ; il ne s'agit plus de vacuoles anastomosées, mais d'éléments isolés arrondis répartis sur toute la hauteur des cellules.

forte chez les animaux nourris à la viande salée.) Le liquide urinaire subit ensuite sa résorption aqueuse et se trouve donc particulièrement riche en chlorures au moment où il pénètre dans les tubes collecteurs. Nous observons en effet d'importants précipités noirs

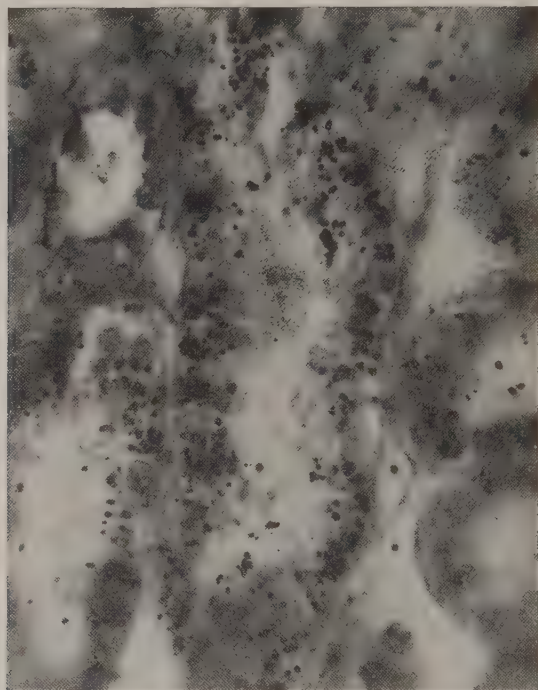


FIG. 18. — Rat n° 89 ; Rat nourri exclusivement à la viande salée pendant 40 jours. (da Fano). Zone corticale. (Gr. 700).

Noter l'extrême abondance des vacuoles qui remplissent les cellules des tubes à bordure en brosse. Ces vacuoles sont isolées et ne dessinent plus de figures en réseau.

de chlorure d'argent réduit dans la lumière des anses larges de Henlé et du segment intermédiaire. C'est alors que les phénomènes diffèrent suivant que l'on observe l'un ou l'autre de nos deux groupes d'animaux. Chez les Rats nourris à la viande salée la résorption chlorurée s'observe au niveau des cellules spéciales, mais d'une manière modérée à peu près comparable à celle que l'on peut observer chez les témoins, tandis que chez les animaux nourris à la viande pure cette résorption se montre extrêmement importante

(fig. 23) et très comparable à celle que nous avons observée chez les Rats maintenus à la diète.

Conclusions. — La comparaison entre les résultats chimiques et les résultats histologiques montre que la sécrétion rénale est plus forte lorsque les Rats nourris à la viande reçoivent en plus du sel

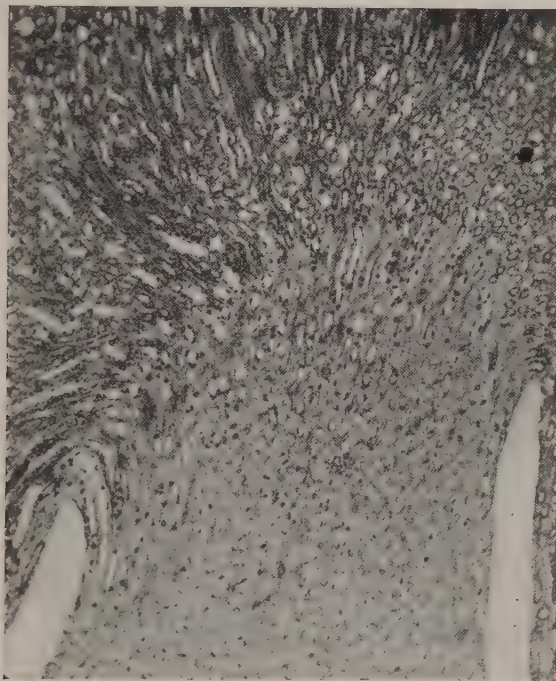


FIG. 19. — Rat n° 43 ; Rat nourri exclusivement à la viande pure pendant 15 jours. (da Fano). Zone médullaire. (Gr. 60).

Les cellules spéciales imprégnées sont nombreuses dans les tubes collecteurs des rayons médullaires ainsi que dans le début des tubes de Bellini.

dans leur alimentation, alors même que chez ces derniers animaux l'azotémie est moins élevée. La sécrétion chlorurée est plus forte comme il fallait s'y attendre, chez les Rats qui ont reçu du sel et dont la chlorémie est la plus forte ; mais la résorption est plus forte chez les Rats qui n'ont pas reçu de sel et dont la chlorémie est la plus basse. Il s'ensuit donc que chlorémie et sécrétion uréique vont de pair. L'adjonction de sel à la viande a permis une sécrétion plus

rapide de l'urée par les cellules du premier segment et par là même a permis d'éviter en partie la poussée d'azotémie due au régime carné. Dans ce cas, l'appareil de résorption chlorurée fonctionne d'une manière normale et permet le maintien d'un taux suffisant



FIG. 20. — Rat n° 44 ; Rat nourri exclusivement à la viande salée pendant 15 jours. (da Fano). Zone médullaire. (Gr. 60).

La densité des cellules spéciales imprégnées est moins forte que dans le cas de la figure 19.

de chlore dans le sang. Chez les animaux nourris à la viande pure il fonctionne d'une manière intense, mais se révèle impuissant à maintenir une chlorémie normale et par là même à éviter l'hyperazotémie.

IV. — LES INJECTIONS D'URÉE ET DE CHLORURES

Nous avons pratiqué des injections d'urée et de chlorures ou de mélanges d'urée et chlorures chez des animaux soumis à un régime normal et chez des animaux soumis aux divers régimes alimentaires déjà étudiés.

A. — INJECTIONS PRATIQUÉES CHEZ DES RATS SOUMIS AU RÉGIME NORMAL

Ces animaux furent répartis en deux lots : les premiers ont reçu des injections sous-cutanées d'urée en solution aqueuse à 50 %, les seconds un mélange d'urée et de chlorures obtenu en dissolvant

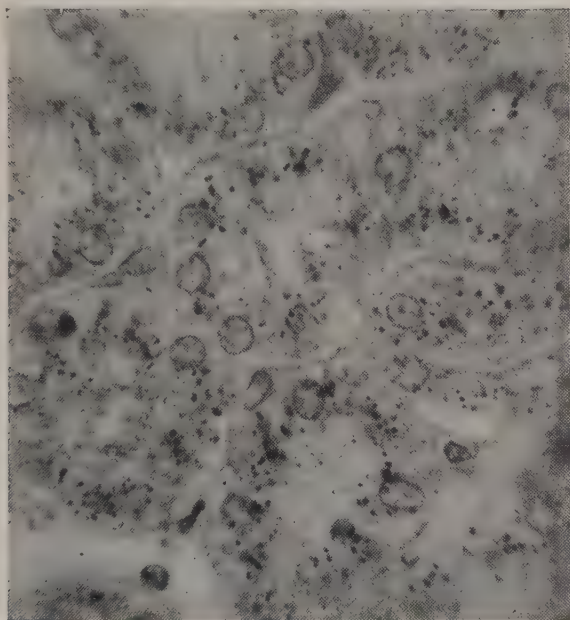


FIG. 21. — Rat n° 50 ; Rat nourri exclusivement à la viande pure pendant 30 jours. (Leschke-chlorures). Zone corticale. (Gr. 700).

Les cellules des tubes à bordure en brosse sont riches en granulations de chlorure d'argent réduit. Celles-ci occupent la zone des vacuoles.

l'urée à la concentration de 50 p. 100 dans une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Chaque animal n'a subi qu'une seule injection, les doses de 0,5, 2 et 3 cc. ont été essayées mais les résultats obtenus sont peu différents.

Etant donnée l'importance des concentrations employées, la dose de 0,5 centimètre cube s'est toujours montrée parfaitement suffisante pour obtenir des résultats très nets.

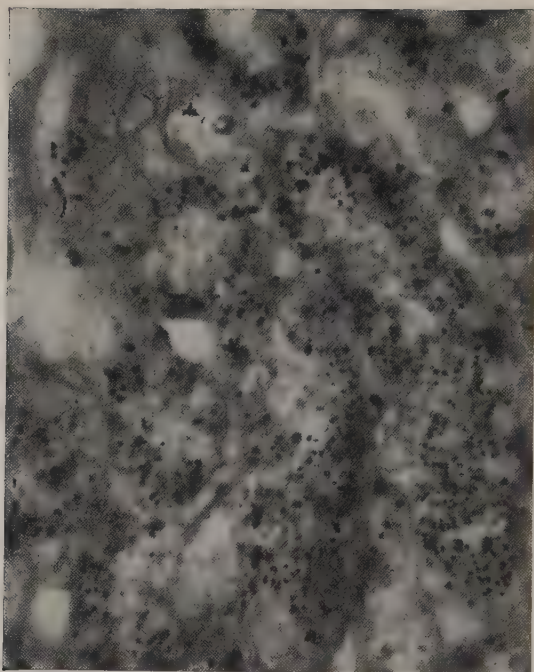


FIG. 22. — Rat n° 64 ; Rat nourri exclusivement à la viande salée pendant 30 jours. (Leschke-chlorures). Zone corticale. (Gr. 700).

Remarquer l'extrême abondance et la grosseur des grains de chlorure d'argent réduit dans les cellules des tubes sécréteurs.

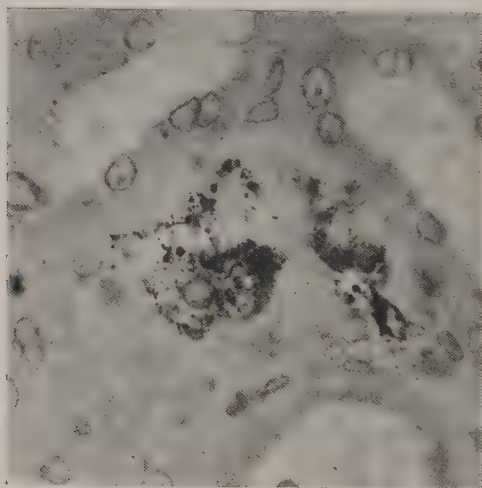


FIG. 23. — Rat n° 50 ; Rat nourri exclusivement à la viande salée pendant 30 jours. (Leschke-chlorures). Rayons médullaires. (Gr. 700).

On distingue un tube collecteur dont la lumière contient de nombreux précipités noirs. On remarque également deux cellules spéciales dont le protoplasme est bourré de grains de chlorure d'argent réduit.

Résultats chimiques. — Les animaux ont été sacrifiés à des temps variables après l'injection. Les résultats chimiques des dosages du sang sont donnés par le tableau 4 qui met en évidence l'importance

INJECTIONS D'URÉE PURE				Temps écoulé après l'injection.	INJECTIONS D'URÉE-CHLORURE			
N°	Poids en gr.	Urée en gr. par litre.	Chlore en gr. par litre.		N°	Poids en gr.	Urée en gr. par litre.	Chlore en gr. par litre.
69	115	3,17	2,98	} 20 minutes	76	110	1,86	3,61
70	100	3,17	2,49		79	110	2,45	2,95
78	130	3,83	2,64		} 40 minutes	77	135	2,38
99	170	2,77	2,89			80	145	1,68
71	100	—	2,47	} 60 minutes	84	100	1,83	4,13
83	95	2,50	—		85	100	1,73	3,65
Moyenne		3,10	2,70		Moyenne		2,00	3,70

Tableau 4. — Injections à des rats soumis à un régime normal.

de la chloropénie qui accompagne toujours les injections d'urée. Lorsqu'on ajoute du chlorure à l'urée on évite naturellement cette hypochlorémie mais l'hyperazotémie est alors moins forte, bien que les animaux aient reçu exactement les mêmes quantités d'urée. En fonction du temps le taux maximum d'urée est rapidement atteint dans le sang ; il tend à baisser légèrement par la suite. Dans le cas d'injections d'urée pure la chlorémie est rapidement basse, puis continue à baisser.

Résultats histologiques. — Envisageons séparément les deux cas :

1^o Injection d'urée pure. — Les images que nous fournissent les préparations au Dietrich-Parat ressemblent à celles que l'on a observées chez les témoins nos 55 et 58 qui avaient mangé de la viande la veille des prélèvements. Le développement de l'appareil mitochondrial est au maximum dans toutes les cellules. Quant aux cellules spéciales des segments distaux, elles apparaissent nettement hyperplasiées aussi bien dans les portions corticales que médullaires de ces segments. Dans la zone médullaire on en observe très en aval et jusqu'au voisinage des papilles. Leur densité est également très forte (voir fig. 24).

La technique de da Fano met en évidence dans les cellules sécré-

toires à bordure en brosse un abondant matériel vacuolaire imprégné (fig. 25). Ces coupes sont encore une fois comparables à celles que nous avons obtenues chez les rats témoins n^{os} 55 et 58 qui avaient mangé de la viande la veille des prélèvements : l'appareil vacuolaire

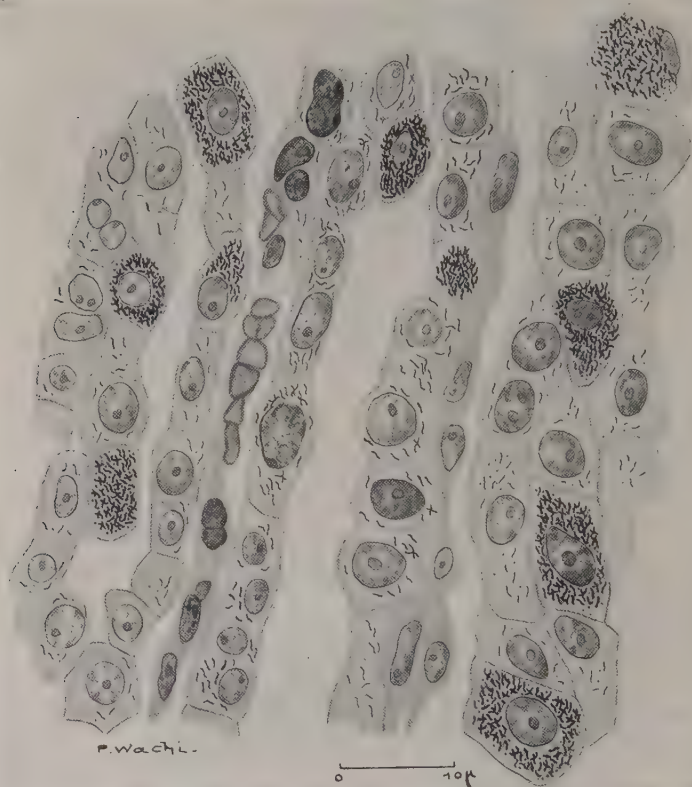


Fig. 24. — Rat n^o 70 ; Rat ayant subi une injection d'urée 20 minutes avant le prélèvement. (Dietrich-Parat-Volkonsky). Zone médullaire.

Remarquer, par comparaison avec la figure 4, l'importance du développement pris par les cellules spéciales en un temps aussi court. Ce développement porte à la fois sur la taille des éléments et sur la différenciation de l'appareil mitochondrial.

est peut-être cependant un peu plus fourni. Enfin cette même technique nous montre en noir des cellules spéciales en grand nombre dans la corticale et la médullaire (fig. 26).

La technique de Leschke met en lumière l'importance du transit chloruré dans le rein. La sécrétion chlorurée est intense au niveau

des cellules à bordure en brosse et la résorption est très importante au niveau des cellules spéciales des tubes intermédiaires et collecteurs. Il s'agit donc ici d'une forte sécrétion suivie d'une forte résorption. Les figures sont comparables à celles que l'on obtient chez des animaux nourris à la viande (fig. 21 et 23).

2° *Injections du mélange urée-chlorure.* — Les coupes obtenues

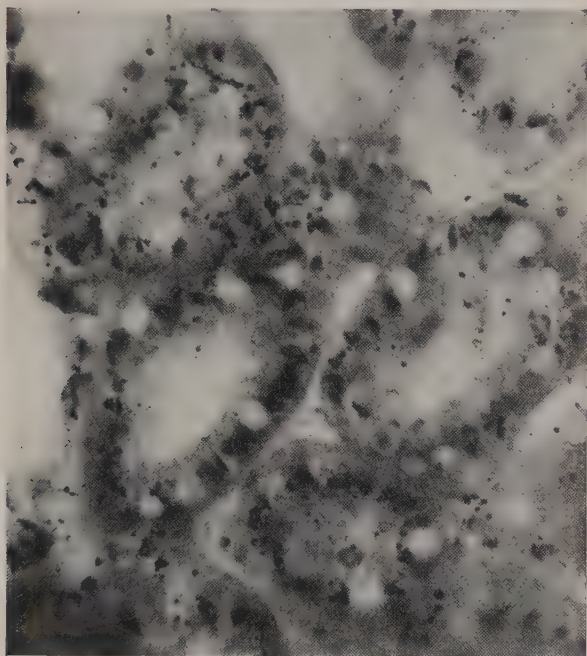


FIG. 25. — Rat n° 70 ; Rat ayant subi une injection d'urée 20 minutes avant les prélèvements. (da Fano). Zone corticale. (Gr. 700).

Le vacuome des cellules sécrétoires est constitué de nombreux éléments volumineux, en général bien délimités.

par la méthode de Dietrich-Parat pour ces animaux offrent un contraste frappant avec celles obtenues chez les animaux précédents. Ici il semble qu'il n'existe plus de cellules spéciales (voir fig. 27). Il n'est plus possible de les différencier, ni par leur taille, ni par leur appareil mitochondrial, des cellules banales. En fait on arrive encore à en distinguer quelques-unes dans la région corticale, au niveau du segment intermédiaire, mais plus du tout dans le tube collecteur médullaire. L'injection chlorurée a donc eu pour effet de faire perdre

à ces cellules les caractères morphologiques qui permettaient si facilement de les discerner.

La technique de da Fano nous montre au niveau des cellules à bordure en brosse de très belles images sécrétoires. La sécrétion



FIG. 26. — Rat n° 70 ; Rat ayant subi une injection d'urée 20 minutes avant les prélèvements. (da Fano). Zone médullaire. (Gr. 60).

Les cellules spéciales imprégnées se montrent encore très nombreuses au niveau des tubes de Bellini de la moelle.

est plus importante chez ces animaux que chez les précédents : il s'agit de nombreuses grosses vacuoles bien rondes tout à fait caractéristiques de l'activité de ces éléments (fig. 28).

La technique de Leschke révèle une sécrétion chlorurée naturellement plus forte que dans le cas précédent. Cette sécrétion est suivie d'une résorption aqueuse qui porte la concentration chlorurée de l'urine à un taux élevé, ainsi qu'en témoignent les dépôts de chlorure d'argent réduit visibles dans la lumière des tubes distaux. Mais à la différence du cas précédent on n'observe plus ici que de très

rares figures de résorption ; d'importants précipités sont visibles, collés au pôle apical des cellules, mais il s'agit de dépôts extra-cellulaires, l'intérieur du cytoplasme n'en contient que peu ou pas. L'adjonction des chlorures à l'injection uréique se traduit ainsi par

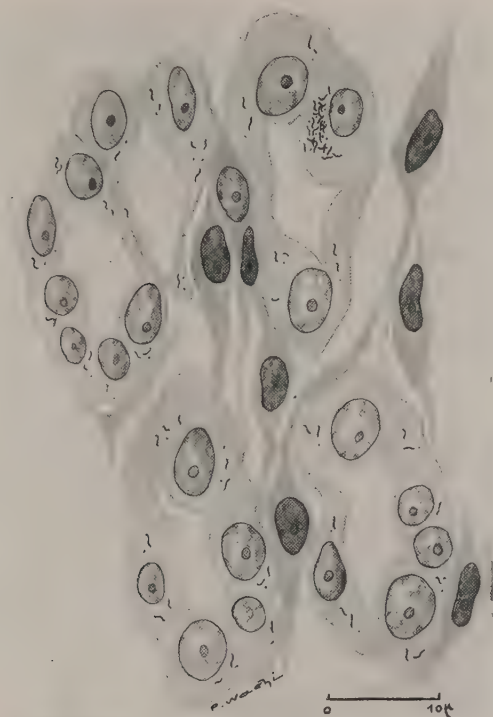


FIG. 27. — Rat n° 80 ; Rat ayant subi une injection d'un mélange d'urée et de chlorure de sodium 1 heure avant les prélèvements. (Dietrich-Parat-Volkonsky). Zone médullaire.

On note une raréfaction très nette des cellules spéciales. Celles qui subsistent sont très peu différenciées. Comparer avec la figure 24.

une sécrétion plus importante des chlorures et de l'urée, mais la résorption chlorurée est réduite au minimum.

Conclusions. — La confrontation des résultats chimiques et histologiques nous permet de tirer les conclusions suivantes : l'augmentation provoquée de l'azotémie entraîne une augmentation immédiate de la sécrétion rénale de l'urée qui s'accompagne elle-même

d'une importante sécrétion chlorurée au niveau des mêmes cellules sécrétoires à bordure en brosse. Le mécanisme régulateur du seuil, représenté principalement par l'activité des cellules spéciales des segments distaux, fonctionne alors au maximum mais ne peut empêcher la chute de la chlorémie. Lorsqu'on maintient la chloré-

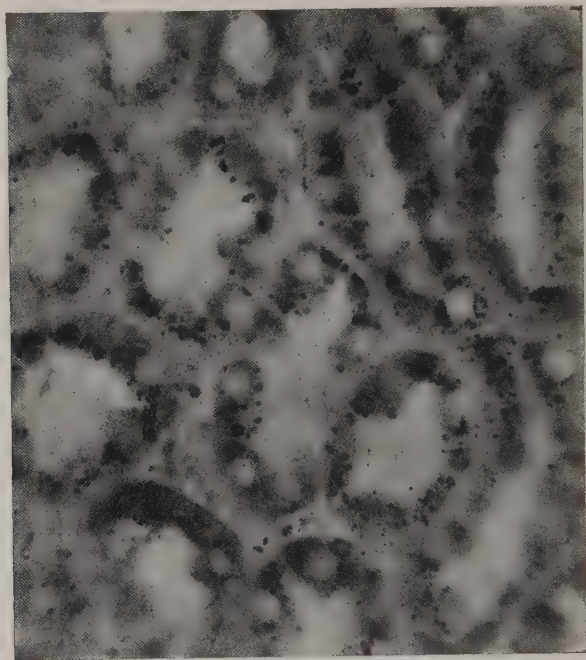


FIG. 28. — Rat n° 76 ; Rat ayant subi une injection d'un mélange d'urée et de chlorure de sodium 20 minutes avant le prélèvement. (da Fano). Zone corticale. (Gr. 700).

On note l'abondance des vacuoles dans les cellules de tous les tubes à bordure en brosse.

mie élevée grâce à une injection simultanée de chlorures, les cellules des tubes à bordure en brosse peuvent sécréter plus d'urée et l'azotémie n'atteint pas un niveau aussi élevé que dans le premier cas.

B. — INJECTIONS PRATIQUÉES CHEZ DES ANIMAUX SOUMIS A UN RÉGIME SPÉCIAL

1° INJECTIONS DE CHLORURES CHEZ DES ANIMAUX A LA DIÈTE

Nous avons vu plus haut que le fait de maintenir des Rats à la diète provoquait dans leur sang une rétention uréique qui croissait

avec le temps tandis que l'importance de la sécrétion uréique au niveau des cellules à bordure en brosse ne suivait pas cette progression. De plus, alors que la teneur en urée du sang devenait très élevée, l'on constatait que les images de sécrétion ne différaient pas de celles observées chez les Rats témoins. Mais nous avons également observé qu'à mesure que l'azotémie augmente chez les Rats à la diète, la chlorémie baisse. Ayant ainsi établi le rôle important que jouent les chlorures dans la sécrétion uréique il semblait intéressant de pratiquer des injections de chlorures chez des Rats à la diète. Nous avons choisi pour ces expériences des Rats maintenus à la diète totale pendant 96 heures. Ces animaux ont alors reçu une injection sous-cutanée de 1,5 centimètre cube d'une solution de ClNa à saturation. Le sang a été prélevé et les reins fixés 15 minutes après cette unique injection.

Résultats chimiques. — Nous avons obtenu les chiffres moyens suivants : urée : 0,57 gr. par litre, chlore : 5,34 gr. par litre. Si nous comparons ces chiffres avec les moyennes obtenues chez les Rats à la diète qui n'ont pas reçu d'injections, nous constatons une baisse de l'azotémie (de 0,88 à 0,57) de l'ordre de 35 % et cela au bout de 15 minutes seulement. Il n'a pas été possible d'obtenir des résultats plus éloignés par cette technique, car l'injection de la solution saturée de ClNa chez ces animaux affaiblis produit un choc qui ne permet pas une survie de longue durée. Nous n'avons cependant pas voulu utiliser de solution diluée pour éviter l'introduction de grands volumes d'eau qui viendrait fausser le phénomène cherché. Il ne saurait donc évidemment pas s'agir ici de résultats physiologiques, mais il n'en reste pas moins que l'on a enregistré par le seul fait de l'injection de chlorures une baisse notable de l'azotémie.

Résultats histologiques. — L'examen des pièces obtenues par la technique de Dietrich-Parat-Volkonsky nous permet de constater la disparition des caractères morphologiques des cellules spéciales ; il s'agit là d'une véritable extinction tout comme dans le cas de l'injection du mélange d'urée-chlorure pratiquée sur des témoins. La technique de Leschke confirme ce résultat. Il y a bien une forte sécrétion chlorurée suivie d'une forte concentration de ces chlorures dans la lumière des tubes distaux, mais on ne remarque aucune image de résorption du fait des cellules spéciales. Les images les

plus intéressantes nous sont fournies par les imprégnations argentiques des tubes sécréteurs (voir fig. 29) : on assiste là à un phénomène de sécrétion massive nettement plus important que tout ce que nous avons décrit jusqu'à maintenant. Il offre un contraste des plus frappants avec les images que l'on peut observer chez les

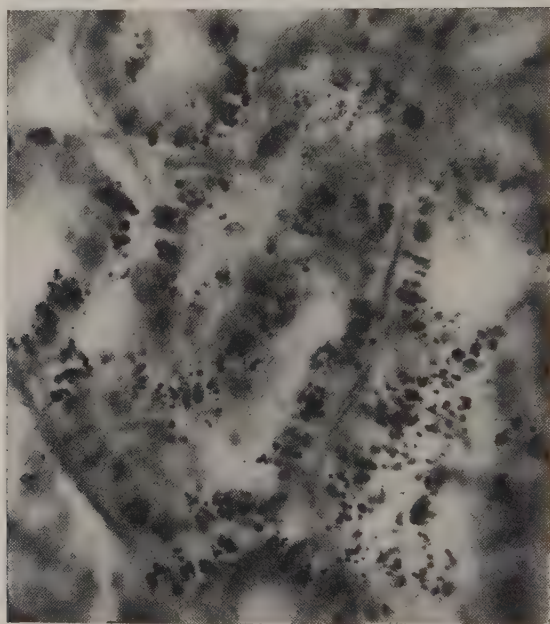


FIG. 29. — Rat n° 82 ; Rat maintenu pendant 96 heures à la diète totale qui a subi une injection de chlorure de sodium 15 minutes avant les prélèvements. (da Fano). Zone corticale. (Gr. 700).

Le nombre et la taille des vacuoles imprégnées qui remplissent les cellules sécrétoires témoignent de l'importance de la sécrétion déclanchée par l'injection chlorurée.

animaux maintenus à la diète et qui n'ont pas reçu d'injection chlorurée. Ces résultats histologiques expliquent donc parfaitement les résultats chimiques. La chute brusque du taux de l'urée sanguine correspond à un déblocage de l'appareil sécréteur ; l'apport de chlorures a permis ce déblocage et la reprise sur un rythme très élevé de la sécrétion uréique.

2^o INJECTIONS DE CHLORURES CHEZ DES RATS NOURRIS EXCLUSIVEMENT A LA VIANDE PURE

Chez les Rats nourris exclusivement à la viande pure, tout comme chez les Rats à la diète, on a pu constater un décalage entre l'activité sécrétoire mise en évidence par les imprégnations argentiques et l'importance de la teneur élevée du sang en urée ; il semble que

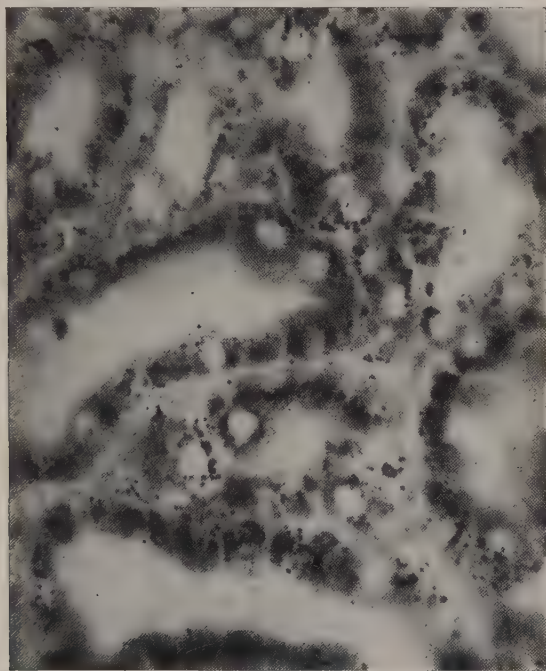


FIG. 30. — Rat n° 168 ; Rat nourri exclusivement à la viande pure pendant 40 jours, qui a subi une injection de chlorure de sodium 15 minutes avant les prélèvements. (da Fano). Zone corticale. (Gr. 700).

L'imprégnation est très riche en vacuoles au niveau des cellules sécrétoires.
Comparer avec la figure 16.

cette sécrétion soit en quelque sorte bloquée. Nous avons comme dans le cas précédent essayé l'action des injections de chlorure de sodium. Nous avons utilisé des animaux maintenus au régime exclusif à la viande pure pendant 40 jours. Ces animaux ont reçu une injection de 0,5 centimètre cube d'une solution aqueuse saturée de chlorure

de sodium. Le sang a été prélevé et les reins fixés 15 minutes après l'injection.

Résultats chimiques. — Les dosages ont donné les chiffres moyens suivants :

urée : 0,65 gr. par litre, chlore : 3,86 gr. par litre.

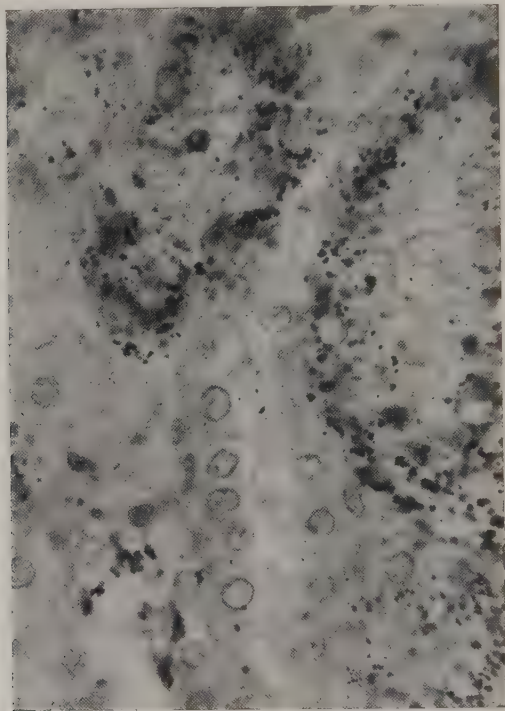


FIG. 31. — Rat n° 93 ; Rat nourri exclusivement à la viande pure pendant 40 jours, qui a subi une injection de chlorure de sodium 15 minutes avant les prélèvements. (Leschke-chlorures). Zone corticale. (Gr. 700).

Les cellules des tubes sécrétrices sont bourrées de grains de chlorure d'argent, réduit. En bas et à gauche de la photographie, on distingue le début d'un tube collecteur ; des précipités noirs sont visibles dans la lumière, collés aux parois, mais on n'en voit pas à l'intérieur des cellules.

Nous avons trouvé chez les Rats soumis au même régime mais ne recevant pas d'injection chlorurée un taux d'urée moyen de 0,86 gr. par litre ; nous constatons donc ici une baisse de l'azotémie de l'ordre de 25 % et le résultat est comparable à celui que l'on

avait obtenu chez les Rats nourris à la viande salée (urée : 0,64 gr. par litre).

Résultats histologiques. — Les préparations obtenues par la méthode de Dietrich-Parat-Volkonsky nous permettent de constater, comme dans le cas précédent, que l'injection d'urée entraîne automatiquement l'extinction des cellules spéciales. Elles perdent ainsi les caractères morphologiques qui les distinguent des autres cellules du revêtement des segments distaux. Les imprégnations argentiques nous montrent d'autre part des phénomènes sécrétoires intenses (fig. 30) tout à fait comparables à ceux que l'on a décrits dans le cas précédent (comparer avec la fig. 29). Enfin les préparations obtenues suivant la méthode de Leschke (fig. 31) nous révèlent l'importance de la sécrétion chlorurée au niveau des mêmes cellules sécrétrices du premier segment du tube urinaire, tandis qu'au niveau des segments distaux les chlorures se trouvent concentrés dans la lumière des tubes mais ne pénètrent pas dans les cellules spéciales ; celles-ci ne manifestent ainsi aucune activité de résorption. Ces observations expliquent donc bien les résultats chimiques.

Nous pouvons donc conclure dans le cas des Rats nourris à la viande comme dans celui des Rats à la diète que l'injection chlorurée a débloqué la sécrétion rénale en donnant aux cellules du premier segment la possibilité d'accumuler dans leur protoplasme puis d'éliminer l'urée qui se trouve à un taux élevé dans le sang. Cette sécrétion a donc été déclanchée et s'est aussitôt manifestée d'une façon intense eu égard justement au taux élevé de l'urée sanguine chez ces animaux.

V. — DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Le problème des azotémies par manque de sel a fait, depuis la découverte initiale de Léon Blum, l'objet de recherches physiopathologiques et chimiques dont on trouvera une bibliographie dans les ouvrages de L. Blum et van Caulaert, de Chabanier et Lobo-Onell, enfin dans les publications de Max Lévy et de ses collaborateurs. Plus récemment enfin la question générale des hypochlorémies a fait l'objet de plusieurs rapports au XXV^e congrès de

Médecine. Ambard, Stahl et Kuhlman, traitant des phénomènes physiopathologiques liés aux déficits chlorurés insistent sur certaines notions nouvelles ; tout d'abord la différence que l'on doit faire entre la chute de la concentration chlorée du sang et le déficit du capital chloré de l'organisme. C'est ce déficit qui constitue le syndrome chloropénique qui peut se manifester par une chute du taux du chlore plasmatique, mais peut ne pas comporter une telle chute dans le cas où intervient une réduction des liquides hydrochlorurés de l'organisme. Un tel déficit chloré sans chute du taux du chlore plasmatique fait donc intervenir la question du métabolisme de l'eau ; celle-ci apparaît donc liée à l'étude des hypochlorémies. Les auteurs sont amenés à conclure que, pour chiffrer avec certitude un déficit chloré, la seule méthode précise reste celle des bilans. La deuxième notion c'est l'importance de la natrémie. L'observation clinique montre bien en effet qu'un déficit chloré s'accompagne invariablement d'états morbides ; mais il existe souvent une discordance marquée entre l'intensité de ces troubles morbides et le degré de l'hypochlorémie. Les auteurs montrent que le maintien d'une natrémie normale assure le maintien d'un état physiologique relativement normal en dépit du déficit chloré. Mais cette hyponatrémie s'accompagne elle-même obligatoirement de déshydratation, car l'organisme ne peut compenser la perte de sodium que par une réduction de l'eau. Cette déshydratation serait en fin de compte, pour Ambard et ses collaborateurs, le vrai responsable des phénomènes morbides. Cette conception n'apporte cependant pas, selon ces mêmes auteurs, de solution à tous les problèmes, et la simple observation des faits commande de tenir compte de l'élément concentration des électrolytes. Les auteurs concluent que le problème du déficit des électrolytes comporte trois questions principales : la concentration globale, la concentration individuelle et enfin le capital des électrolytes, cette dernière question correspondant aux variations de l'hydratation. Les mêmes auteurs s'élèvent également contre le terme d'azotémie par manque de sel introduit par L. Blum et sur le manque de netteté qui s'ensuit sur les rôles comparés du chlore et du sodium, car, toutes choses étant égales du côté du chlore, Ambard et ses collaborateurs montrent que la gravité de l'urémie est essentiellement liée au déficit concomitant en sodium.

Il n'est nullement dans nos intentions de méconnaître l'impor-

tance de ces notions nouvelles pour l'étude générale de l'hypochlorémie et de son rôle, mais les recherches que nous avons entreprises sur le Rat ne nous permettaient pas une étude complète de la question. Il nous a semblé en effet difficile de pratiquer avec efficacité des bilans chlorés chez ces animaux ; l'étude de la natrémie semblait également incertaine. Notre but était d'ailleurs autre : il s'agissait essentiellement d'une comparaison entre les images morphologiques que l'on pouvait mettre en évidence par diverses techniques au niveau des cellules rénales, et l'état chimique du sang au moment où il irriguait ces mêmes cellules rénales. Pour évaluer cet état du sang nous nous sommes contentés des dosages de l'urée et du chlore plasmatique ; ils représentent bien à un instant donné quelles sont les quantités de ces substances susceptibles d'agir sur les cellules au contact et d'être absorbées par elles. Seules ces concentrations plasmatiques jouent directement sur la perméabilité de la cellule. C'est en concentration en ions Cl que nous avons exprimé nos résultats pour la seule raison que les dosages effectués sont des dosages de l'ion Cl. Cela ne veut pas dire que nous méconnaissions l'importance de l'ion Na dont la présence dans le sang est d'ailleurs généralement liée à celle de l'ion Cl. Notre technique histochimique est également une technique de l'ion Cl et nous ne pouvons donc parler que d'accumulation chlorurée au niveau des cellules spéciales. Cela n'implique naturellement pas l'absence dans ces mêmes cellules et au même moment d'ions Na. Il se peut très bien que l'identification des ions Cl dans les lumières tubulaires ou dans les cellules corresponde, comme pour le sang dans la majeure partie, à du chlorure de sodium ; il n'en reste pas moins que nos expériences ne permettent de tirer aucune conclusion sur le sodium ni sur le chlorure de sodium, c'est l'ion chlore seul que nous avons décelé.

Les résultats chimiques résumés par le tableau 5 concordent parfaitement avec toutes les données classiques sur l'azotémie par hypochlorémie. Il est à remarquer que les taux d'azotémie les plus élevés et d'hypochlorémie les plus marqués s'observent chez les animaux maintenus à la diète prolongée, aussi bien à la diète hydrique qu'à la diète totale.

Nos résultats apportent d'autre part une notion nouvelle : l'augmentation expérimentale de l'urée sanguine, qu'elle soit d'origine alimentaire ou extérieure, entraîne une diminution de la chlorémie. Cette chute rapide dans le cas des injections uréiques pourrait peut-

être s'expliquer, tout au moins pour une part, par la nécessité du maintien de l'équilibre osmotique entre sang et tissus ; la pression osmotique tendant à augmenter dans le sang par suite de l'augmentation de l'azotémie. Mais, quelles qu'en soient les causes, cette chute de la chlorémie retentit à son tour sur l'azotémie. Celle-ci est en effet plus forte chez les Rats nourris à la viande pure que chez les rats nourris à la viande salée, plus forte chez les Rats recevant de l'urée pure que chez ceux qui reçoivent en injection un mélange d'urée et de chlorures, et cette réaction est elle-même très rapide puisqu'elle est visible 15 minutes seulement après les injections. Enfin l'apport expérimental de chlorures permet une chute rapide de l'azotémie dans tous les cas où nous l'avons vue augmentée : injection d'urée, régime purement carné, diète prolongée.

	Urée en gr. par litre	Chlore en gr. par litre
Témoins	0,27	3,20
Témoins avec un repas carné.....	0,57	3,00
Diète de 48 heures.....	0,49	3,13
— 72 heures.....	0,63	3,06
— 96 heure.....	0,88	2,76
Régime viande pure.....	0,86	3,00
Régime viande salée	0,64	3,26
Injections d'urée pure	3,10	2,70
Injection d'urée-chlorure	2,00	3,70
Diète 96 heures + injection de chlorure ..	0,57	5,34
Régime viande pure + injection de chlorure ..	0,65	3,86

Tableau 5. — Moyennes.

Les résultats histologiques sont en parfaite concordance avec les données chimiques, mais ils permettent en outre de préciser le mécanisme du fonctionnement rénal dont nous ne pouvons connaître que le résultat global par le moyen des dosages humoraux.

Nous savons que ce fonctionnement rénal comporte plusieurs stades successifs dont certains tendent à compenser les effets produits au cours des stades précédents. Le jeu de ces mécanismes successifs : filtration, sécrétion, concentration, résorption, réagit évidemment d'une manière complexe sur les concentrations finales des substances sécrétées. Les influences réciproques des concentrations des deux substances étudiées, l'urée et les chlorures, viennent encore compliquer les phénomènes. Histologiquement nous pouvons évaluer d'une manière indirecte l'importance de la sécrétion uréique

au niveau du premier segment, par l'étude du vacuome au moyen des imprégnations argentiques dont les images sont très significatives. Les phénomènes de résorption aqueuse sont peu visibles ; dans certains cas la concentration qui en résulte pour certaines substances dissoutes peut amener des précipités décelables dans la lumière des tubes distaux (chlorures dans le segment intermédiaire dans le cas d'une forte sécrétion chlorurée suivie d'une forte résorption aqueuse), mais il ne s'agit là que de quelques cas assez rares. Le transit chloruré au contraire (sécrétion par les cellules du premier segment et résorption par les cellules spéciales des segments distaux) est extrêmement facile à mettre en évidence au moyen de la technique histo-chimique de Leschke. L'examen des imprégnations argentiques nous permet d'autre part de nous faire une idée de l'activité des cellules spéciales puisque celles-ci noircissent électivement (phénomène découvert par Okkels). Mais ce noircissement n'atteint généralement d'une manière globale que les éléments physiologiquement actifs. De ce fait, le nombre des cellules noires et leur densité permettent de se faire une idée du travail des cellules de résorption. Mais un résultat plus sûr et plus rapide peut être obtenu par le simple examen des préparations traitées par la méthode de Dietrich-Parat-Volkonsky. On sait que normalement les cellules spéciales s'étendent depuis le début du segment intermédiaire jusque vers la région moyenne des tubes collecteurs, et que si leur différenciation morphologique s'accroît à mesure que l'on se déplace vers l'aval, leur densité diminue en revanche peu à peu. Lorsque la résorption chlorurée tend à diminuer, les cellules spéciales se différencient peu à peu en même temps que leur densité diminue et cela, non pas uniformément tout le long des segments qui en contiennent, mais d'abord en aval et progressivement en amont ; cette différenciation et cette raréfaction apparaissent donc à contre-courant. Lorsque les phénomènes de résorption s'intensifient, il se différencie des cellules spéciales de plus en plus nombreuses et cela de l'amont vers l'aval, leur aire d'extension tendant à gagner en aval jusqu'aux papilles. Il s'ensuit que le simple examen de la zone médullaire permet par la numération comparée des cellules spéciales de se représenter très exactement l'importance de la fonction de résorption dans un état physiologique déterminé. Le tableau 6 donne les valeurs moyennes obtenues par la numération des cellules spéciales, dans un champ microscopique au fort grossissement, dans la zone médullaire.

La comparaison de ces chiffres avec ceux du tableau 5 montre que le nombre des cellules spéciales est d'autant plus élevé que la chlorémie est plus basse ; il y a là une relation nettement établie entre la résorption chlorurée et la chlorémie. L'importance de la sécrétion figurée au niveau des cellules du premier segment n'est pas proportionnelle au taux de l'urée dans le sang et nous avons pu établir la nécessité de la présence de chlorures dans le cytoplasme des cellules sécrétoires pour que celles-ci puissent extraire l'urée du sang.

Témoins	1
Témoins après un repas carné	20
Diète pendant 96 heures	25
Régime à la viande pure	25
Régime à la viande salée	10
Injection d'urée pure	30
Injection d'urée-chlorure	0
Diète de 96 heures + injection de chlorure.....	0
Viande pure + injection de chlorure.....	0

Tableau 6.

Nous sommes donc en droit de tirer de cette étude les conclusions suivantes : il existe au niveau des cellules sécrétoires du rein des relations étroites entre la sécrétion de l'urée et celle des chlorures. L'augmentation de la sécrétion d'urée entraîne une sécrétion plus abondante de chlorures. L'augmentation de la chlorémie, par le fait même qu'elle permet une absorption plus active de chlorures par les cellules à bordure en brosse, augmente les capacités d'absorption de ces cellules envers l'urée du sang et en permet donc une sécrétion plus active. Lorsque pour une raison quelconque l'azotémie tend à s'élever, il s'ensuivra au début une hypersécrétion uréique, mais rapidement celle-ci baissera en même temps que baissera la chlorémie, et l'appareil sécrétoire se bloquera peu à peu. Dans ce cas, un apport de chlorures suffira pour déclencher de nouveau la sécrétion uréique ; le rein sera débloqué. Dans les cas physiologiques normaux, la chlorémie se maintient chez le Rat à peu près constante grâce à l'activité de l'appareil de résorption chlorurée constitué par les segments distaux du tube urinaire et en particulier par leurs cellules spéciales. Ces éléments représentent le mécanisme régulateur du seuil du chlore ; son travail est d'autant plus actif que la chlorémie tend à baisser. L'augmentation expérimentale de l'azotémie entraîne une augmentation de la sécrétion de l'urée qui s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion chlorurée au niveau des mêmes cellules à bordure en brosse. Le

mécanisme régulateur du seuil travaille alors au maximum mais ne permet pas d'éviter une baisse de la chlorémie. Si l'augmentation de l'azotémie n'est que momentanée, tout rentre dans l'ordre ; mais si elle se maintient, la baisse de la chlorémie entraînera à son tour une baisse de la sécrétion de l'urée qui contribuera à augmenter encore l'azotémie et aboutira au blocage du rein. Nous terminerons cette étude en insistant sur le fait qu'il y a bien concordance entre les résultats chimiques et histologiques, mais, alors que les méthodes chimiques des dosages humoraux ne nous fournissent qu'une résultante des activités simultanées de l'appareil rénal, les méthodes cytologiques et histo-chimiques nous permettent d'évaluer à un instant donné l'importance comparée de ces deux phases du cycle rénal des chlorures, qui, si le seuil des chlorures était toujours parfaitement maintenu, échapperaient, par suite d'un phénomène de compensation, aux techniques d'analyse humorale classique.

DEUXIÈME PARTIE

LA NÉPHRITE EXPÉRIMENTALE AIGUE AU NITRATE D'URANE

I. — HISTORIQUE

Le nitrate d'urane a été employé depuis longtemps par les expérimentateurs pour produire des néphrites qui se caractérisent classiquement par des lésions à prédominance tubulaire. Depuis les premières observations de Leconte (1854), Chittenden et Hutchinson (1886), Chittenden et Lambeth (1888), il faut citer les publications de Richter (1905), Heinecke et Myerstein (1907), Schirokauer (1908), Christian et ses collaborateurs (1907, 1911, 1913), Pearce et ses collaborateurs (1910), Smith (1911), Suzuki (1912), O'Hare (1913), Wallace et Myers (1913-1914), Oliver (1915-1921), Mitamura (1921). Mais les résultats les plus complets sont dus à Mac Nider qui, en de nombreuses publications échelonnées de 1912 à 1929, étudia les diverses formes de néphrites expérimentales aiguës et chroniques provoquées par le nitrate d'urane. Cet auteur, opérant sur le Chien, injecte sous la peau une dose de 2 à 4 milligrammes de substance en solution aqueuse, par kilo d'animal. Mac Nider remarque tout d'abord que des doses égales produisent des effets très différents suivant l'âge des animaux à qui l'on s'adresse. Chez les Chiens de sept ans environ, la survie n'est pas supérieure à quatorze jours. Chez les Chiens plus jeunes (un an au plus), on peut observer deux cas : certains, après une phase de néphrite aiguë, guérissent définitivement et il ne subsiste dans le rein aucune trace du processus aigu ; chez les autres les phénomènes aigus aboutissent à des lésions chroniques dont la trace histologique persiste et qui se traduisent par une altération définitive des fonctions

rénales. Nous n'étudierons ici parmi les travaux de **Mac Nider** que ceux qui ont trait aux atteintes aiguës suivies de guérison complète. Ils sont seuls, en effet, comparables aux cas que nous avons nous-même observés.

Les troubles fonctionnels observés par **Mac Nider** se caractérisent par une augmentation de la diurèse, une augmentation de l'urée, de l'azote non protéique et de la créatinine dans le sang, et par une chute de la réserve alcaline. L'élimination de la phénol-sulfone-phthaléine est très diminuée, tandis qu'apparaissent dans les urines de l'albumine et des traces de glucose et d'acétone. Au moment où ces troubles fonctionnels sont au maximum, l'auteur fait une biopsie d'un fragment de rein. Enfin la guérison définitive, qui survient à des temps variables suivant l'animal, et qui est caractérisée par un retour à la normale des fonctions physiologiques, est l'objet d'une vérification histologique. L'examen histologique des biopsies pratiquées en pleine poussée aiguë ne révèle que peu de lésions glomérulaires (distension des capillaires et hypertrophie de l'endothélium dont les noyaux deviennent hyperchromatiques), tandis que les tubes contournés sont au contraire électivement atteints avec œdème, puis nécrose. L'auteur reconnaît qu'il ne peut préciser si les lésions intéressent tout ou partie du tube contourné ; quant aux autres segments du tube urinaire, ils ne sont que légèrement touchés. Les cas de guérison rapide (dix-neuf jours) correspondent pour **Mac Nider** à des animaux chez lesquels la nécrose tubulaire n'était pas complète : après œdème et nécrose modérée des cellules rénales, la régénération aurait eu lieu aux dépens des mêmes éléments. Chez les animaux dont la guérison est plus longue (elle peut n'intervenir qu'au bout de cinq mois et demi), la régénération s'effectue généralement par un processus très différent : il apparaît des tubes tapissés de cellules plates indifférenciées de type syncytial. Les tubes à parois minces coexistent alors avec des tubes normaux. Il s'ajoute généralement dans les cas de guérison très tardive des lésions glomérulaires avec sclérose oblitérante et épaissement de la capsule. Ces cas de guérison tardive constituent une transition avec les lésions de néphrite chronique étudiées par ailleurs par **Mac Nider**. C'est également la néphrite expérimentale qui a été l'objet des travaux de **Hunter** (1928). Cet auteur, qui est d'accord dans l'ensemble avec **Mac Nider**, décrit des lésions tubulaires et glomérulaires.

Plus récemment, **Gough** (1931) a repris la question des néphrites

expérimentales aiguës en utilisant des méthodes cytologiques. Il a étudié les modifications de l'appareil mitochondrial du rein du Lapin après injection de dix milligrammes de nitrate d'urane par kilo. Gough, qui n'a d'ailleurs envisagé que les stades de début de l'intoxication, voit apparaître les premières lésions au bout de vingt minutes : elles consistent en une transformation granulaire d'une partie des chondriocontes du premier segment du tube urinaire. Au bout d'une heure, les lésions sont bien plus nettes : à l'exception de la partie toute proximale du tube à bordure en brosse, qui demeure intacte, le chondriome de tout le reste du tube est entièrement transformé en grains. (Nous verrons plus loin que nos premiers résultats sont absolument conformes à ceux de Gough ; la figure 3 du mémoire de Gough offre une ressemblance frappante avec notre figure 35.) Enfin, au bout de deux heures, les grains mitochondriaux ont tendance à s'agglomérer pour former de gros amas fuchsinophiles, tandis que de nombreux cylindres apparaissent dans les lumières des segments distaux. Gough n'observe aucune altération de l'épithélium propre des segments distaux.

Alors que la plupart des auteurs situent donc avec Mac Nider et avec Gough les lésions les plus importantes au niveau du premier segment du tube urinaire, Auriat (1927) les place au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé et du segment intermédiaire. Cette opinion est également celle de Gérard et Cordier (1932). Ces derniers auteurs, étudiant l'histophysiologie du rein du Crapaud, ont eux aussi pratiqué des néphrites expérimentales au nitrate d'urane, mais ils ont employé la dose considérable de six milligrammes pour un animal de quinze grammes (soit une dose 100 à 200 fois plus forte que celle utilisée par les précédents auteurs, et en particulier Mac Nider pour le Chien). Gérard et Cordier mettent en évidence le nitrate d'urane fixé sur les cellules rénales sous la forme d'un précipité brun obtenu par l'action sur les coupes du ferrocyanure de potassium en milieu chlorhydrique. Dans ces conditions, on observe que le glomérule reste normal, ainsi d'ailleurs que le tube contourné dont la structure demeure parfaitement conservée. Les lésions apparaissent au niveau du segment à bâtonnets (homologue de la branche ascendante de l'anse de Henlé du rein des Mammifères), et plus précisément dans la partie distale de ce segment. La lésion débute par une exsudation hyaline au sommet des cellules, puis suit une différenciation cellulaire, tandis que l'urane pénètre à l'intérieur du cytoplasme ; enfin la cellule

meurt et desquame. Les éléments restés en place comblent ensuite la brèche par aplatissement et glissement, tandis que la lumière tubulaire, élargie, est encombrée de débris cellulaires nécrosés imprégnés d'urane. Les mêmes images s'observent au niveau des segments distaux du tube urinaire (tubes excréteurs). Les auteurs ont repris ensuite les mêmes expériences chez des Crapauds dont les artères rénales avaient été partiellement ligaturées. Dans les zones correspondant à ces artères ligaturées, l'irrigation glomérulaire est supprimée, tandis que les tubes urinaires restent en rapport avec des capillaires sanguins provenant de la veine rénale. Dans ces conditions, Gérard et Cordier constatent que l'urane ne produit aucune lésion et ne peut être décelée dans les néphrons correspondant aux zones ligaturées ; les régions aglomérulaires sont donc parfaitement à l'abri de l'action nocive du toxique. Les auteurs ont conclu que l'urane passe nécessairement et exclusivement par la voie glomérulaire, puis traverse la lumière du tube contourné sans le léser ; dans le segment à bâtonnets, la résorption d'eau amène une concentration du nitrate d'urane telle qu'elle permet à l'action toxique de s'exercer sur les pôles apicaux des cellules, ce qui entraîne la perméabilité de ces éléments pour l'urane, et par suite leur nécrose.

Quoiqu'il s'agisse, dans les expériences de Gérard et Cordier, d'un matériel et de doses très différentes de ceux utilisés par Mac Nider et la plupart des auteurs, il n'en subsiste pas moins une contradiction flagrante entre les résultats de ces expérimentateurs. Mac Nider et Gough décrivent presque exclusivement des lésions du tube contourné et ils les obtiennent avec des doses faibles, tandis que Gérard et Cordier, opérant avec de très fortes doses, n'en observent aucune à ce niveau. Leurs conclusions sont d'ailleurs également en désaccord : pour Mac Nider, le nitrate d'urane est éliminé par les cellules du tube contourné qu'il lèse pendant son passage intra-cytoplasmique, tandis que Gérard et Cordier montrent que l'élimination chez le Crapaud est exclusivement due à la filtration glomérulaire.

Nous avons volontairement laissé de côté les travaux d'ordre purement physiologique qui ne comportaient pas d'étude histologique. Nous citerons cependant parmi ces derniers celui de Mauriac (1930), et surtout le mémoire de Brull et Fanielle (1932). Leurs résultats se superposent d'ailleurs à ceux de Mac Nider au point de vue de l'évolution des altérations fonctionnelles, mais les expériences de circulation croisée des auteurs belges leur ont permis de préciser la nature

de ces altérations. La polyurie de début est d'origine extra-rénale tandis que l'oligurie terminale tient aux lésions propres du rein. Sont également d'origine rénale la glycosurie et surtout l'hyperazotémie. Nous insisterons spécialement sur les résultats de **Brull** et **Fanielle** en ce qui concerne l'albuminurie : elle est due, pour une part, à la désintégration des cellules rénales, mais également aux protéines sanguines. L'existence de ces protéines sanguines dans l'urine ne tient pas à une altération du sang, mais à la lésion rénale, et l'altération rénale est la condition indispensable à leur présence dans les urines. Enfin tout récemment **Binet** et ses collaborateurs (1933-1934) expérimentant sur le Chien notent au cours des atteintes aiguës une forte azotémie et surtout une chute importante de la réserve alcaline. Les variations qu'ils enregistrent au point de vue de la chlorémie ne leur permettent pas de conclure à l'existence de relations entre variations de chlore et urée ou chlore et réserve alcaline. **Binet** et ses collaborateurs insistent en revanche sur l'importance de l'acidose au cours des néphrites aiguës et en déduisent des conséquences thérapeutiques.

Nous nous sommes proposé de reprendre l'étude des néphrites uraniques aiguës au double point de vue physiologique et cytologique. L'emploi de doses sub-léthales nous a permis de décrire successivement les phénomènes qui caractérisent la maladie expérimentale et le processus de guérison.

II. — ÉTUDE CHIMIQUE

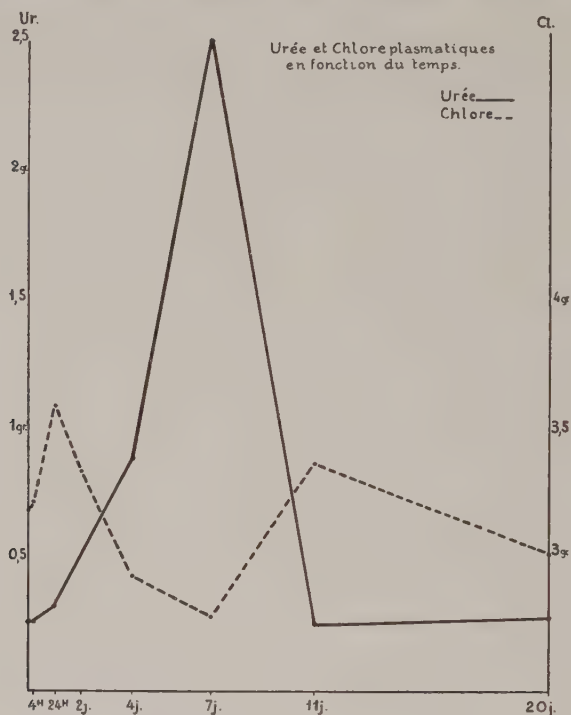
Les résultats des dosages effectués dans le sang des Rats au moment du prélèvement des reins sont donnés dans le tableau ci-joint. Nous avons de plus figuré par un graphique les variations de l'urée sanguine et du chlore plasmatique en fonction du temps, en utilisant les chiffres de la colonne des moyennes du tableau.

L'examen du tableau et du graphique montre, qu'en dépit des variations individuelles dues à l'inégale sensibilité des animaux envers l'action toxique, il est possible de formuler les conclusions suivantes :

1° Le taux de l'urée sanguine croît d'abord lentement, puis très rapidement jusqu'à un maximum correspondant environ au septième jour après l'injection de toxique. Il décroît ensuite extrêmement vite et retrouve dès le onzième jour une valeur normale.

2° Le taux du chlore plasmatique croît très vite après l'injection

initiale de nitrate d'urane pour atteindre sa valeur maxima vingt-quatre heures après, puis il subit une chute brusque et atteint un mi-



nimum vers le septième jour ; il remonte ensuite, dépasse la normale au onzième jour, puis redescend. Il semble que la chlorémie ne puisse retrouver sa valeur normale que par oscillations successives.

Ainsi, alors que chlorémie et azotémie varient dans le même sens au début de la maladie (l'élévation de la chlorémie devance même celle de l'azotémie), très rapidement les variations s'établissent en sens contraire, et au maximum de l'azotémie correspond le minimum de la chlorémie ; enfin tout tend à rentrer dans l'ordre par la chute de l'azotémie et l'élévation simultanée de la chlorémie.

Temps écoulé après l'injection	Rats		Sang		Moyennes	
	N°	Poids en gr.	Urée en gr. pour 1 litre	Chlore	Urée	Chlore
Témoins	—	—	—	—	0,27	3,20
4 heures	{ 236	200	0,31	3,06	0,27	3,23
	{ 254	160	0,26	3,32		
	{ 255	175	0,26	3,32		
24 heures	{ 231	180	0,47	3,55	0,33	3,60
	{ 238	230	0,19	3,66		
2 jours	{ 232	180	0,69	3,43	0,51	3,34
	{ 242	200	0,41	3,10		
	{ 243	200	0,42	3,12		
	{ 244	175	0,72	3,66		
	{ 259	115	0,32	3,40		
4 jours	{ 233	160	1,10	2,98	0,90	2,94
	{ 239	150	0,58	2,80		
	{ 245	130	1,68	3,09		
	{ 256	160	0,71	3,06		
	{ 257	120	0,86	2,84		
	{ 260	115	0,47	2,89		
7 jours	{ 234	150	1,24	—	2,51	2,79
	{ 246	110	2,18	—		
	{ 258	115	1,35	2,84		
	{ 261	110	1,97	2,89		
	{ 262	100	1,64	2,41		
	{ 263	100	4,60	2,89		
	{ 264	100	4,60	2,92		
11 jours	{ 249	90	0,27	2,87	0,26	3,38
	{ 250	100	0,24	3,35		
	{ 268	80	0,29	3,92		
20 jours	{ 235	150	0,31	3,21	0,29	3,03
	{ 247	110	0,58	2,75		
	{ 272	90	0,10	3,17		
	{ 274	90	0,17	2,98		

Tableau 7.

III. — ÉTUDE HISTOLOGIQUE

Nous décrirons successivement les aspects morphologiques observés au bout des temps suivants (comptés à partir du moment de l'injection de nitrate d'urane) : une heure, quatre heures, vingt-quatre heures, deux jours, quatre jours, sept jours, onze jours et vingt jours. Pour chaque temps nous disposons de plusieurs observations ; nous ne tiendrons compte dans notre description que des faits ayant une portée générale. Ce sont les préparations fixées suivant la méthode de Dietrich-Parat et colorées suivant le procédé de

Volkonsky qui nous ont fourni tous nos résultats morphologiques. Après l'exposé de ces résultats, nous donnerons pour chaque temps des indications sur l'état fonctionnel ; elles nous sont fournies par les pièces imprégnées à l'argent et par les pièces fixées suivant la technique de Leschke.

Nota. — Nous avons essayé sur des pièces fixées à l'alcool absolu la technique préconisée par Gérard et Cordier pour la mise en évidence du nitrate d'urane fixé aux cellules rénales, mais nous n'avons jamais obtenu de résultats positifs chez les animaux étudiés ici.

Nous avons vérifié que cette technique ne devenait en effet utilisable que pour des doses de nitrate d'urane au moins dix fois plus fortes, très rapidement mortelles (en trois à quatre jours), ce qui ne nous intéressait pas.

1^o RATS SACRIFIÉS UNE HEURE APRÈS L'INJECTION

L'atteinte rénale est encore très discrète. Les glomérules, de même que les capillaires corticaux, apparaissent légèrement congestionnés, mais ne présentent aucune atteinte nécrotique. C'est au niveau du segment initial du tube urinaire : le tube à bordure en brosse, que nous allons observer les premières lésions. Ces lésions ne siègent pas sur la partie proximale contournée de ce tube, qui demeure parfaitement indemne, et dont les bâtonnets ne présentent aucune altération ; elles apparaissent au niveau de la partie distale rectiligne (tube de Schachowa) de quelques néphrons (fig. 32, *t. S.*). Elles débutent par une disparition de la bordure en brosse ; le pôle apical des cellules ne présente plus qu'un contour assez flou et semble œdémateux. On observe même une sorte d'effilochage de la région apicale des cellules, et des lambeaux de protoplasme détachés des cellules rénales flottent dans la lumière des tubes. Mais dans le même temps l'appareil mitochondrial a subi d'importantes altérations : les bâtonnets se fragmentent et se résolvent le plus souvent en grains qui présentent des affinités de coloration plus ou moins marquées. Tous ces grains tendent à se déverser dans la lumière, avec les lambeaux de cytoplasme qui les portent. Il faut noter de plus l'existence de différences notables, non seulement entre les divers néphrons d'un même rein, mais entre les différentes régions d'un même tube de Schachowa. Si, d'une manière générale, l'atteinte nécrotique est d'autant plus nette que l'on gagne l'extrémité distale du segment, on doit constater que l'importance des lésions n'est pas régulièrement croissante ; de place en place, les phénomènes de nécrose présentent

une intensité exceptionnelle, et peuvent aller jusqu'à la fonte autolytique du noyau. Il est cependant rare d'observer de telles images chez des animaux sacrifiés après un temps aussi court. Si l'on observe



FIG. 32. — Rat n° 237 ; stade : une heure (Dietrich-Parat-Volkonsky).

Lésions de début du tube de Schachowa (*t. S.*). Dans le tube du haut, l'atteinte est limitée à la disparition de la bordure et à la transformation granuleuse d'une partie du chondriome. Les lésions du tube du bas sont plus évoluées : une partie des noyaux a disparu, tandis que des débris du cytoplasme apical oedématié, obstruent la lumière. Noter la persistance des bâtonnets basaux. A ce stade, les tubes de la branche ascendante de l'anse de Henlé (*a. H.*) sont encore intacts.

maintenant les autres segments du tube urinaire, on ne trouve plus aucune lésion ; les tubes grêles et les différents segments qui consti-

tuent la pièce intermédiaire (fig. 32, *a*, *H*) sont indemnes, de même que les tubes collecteurs. Mais on doit noter au niveau de ces segments



FIG. 33. — Rat n° 237 ; stade : une heure (Dietrich-Parat-Volkonsky).
Zone médullaire.

Les cellules spéciales des tubes collecteurs (c. s.) sont très nombreuses et fortement hyperplasiées. Elles ne présentent encore aucune lésion nécrotique

distaux une forte augmentation du nombre des *cellules spéciales* : celles-ci, fortement hyperplasiées, possèdent un très abondant chon-

driome, et font saillie dans la lumière des tubes rénaux (fig. 33, c, s.). Nous retrouvons là des images absolument comparables à celles que l'on observe chez des Rats normaux chez lesquels on a pratiqué une injection d'urée.

L'examen des pièces imprégnées à l'argent nous indique que l'état fonctionnel de l'appareil sécréteur, constitué par les premiers segments du tube urinaire, n'est pas encore troublé. L'imprégnation massive de nombreuses cellules spéciales, qui témoigne en faveur d'une forte activité fonctionnelle de ces éléments, est en accord avec les images

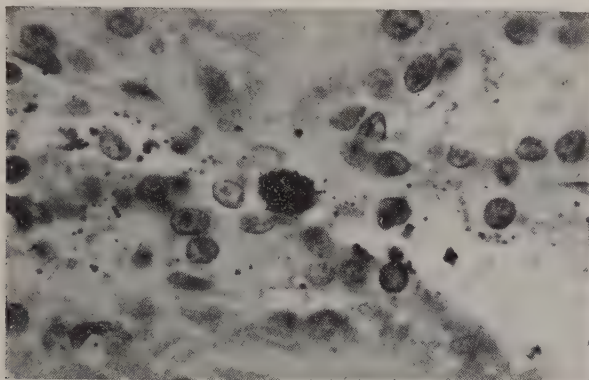


FIG. 34. — Rat n° 237 ; stade : une heure (Leschke-chlorures).
Zone médullaire. (Gr. 720).

On remarque un tube collecteur contenant plusieurs cellules spéciales. La cellule centrale, en particulier, est bourrée de grains noirs de chlorure d'argent réduit.

fournies par la technique mitochondriale. Les pièces fixées suivant la méthode de Leschke nous montrent au surplus que ces cellules spéciales sont souvent remplies de grains noirs de chlorure d'argent réduit (fig. 34). Ces différentes images nous permettent de conclure qu'il existe à ce stade une forte résorption chlorurée.

2° RATS SACRIFIÉS QUATRE HEURES APRÈS L'INJECTION

L'atteinte rénale est déjà plus nette ; il s'agit surtout d'une extension des lésions, déjà observées au bout d'une heure, à un plus grand nombre de néphrons. C'est toujours la portion rectiligne (tube de Schachowa) du tube à bordure en brosse qui est lésée, mais

celle-ci est atteinte sur une plus grande longueur. Dans beaucoup de cas, les lésions sont d'ailleurs plus accentuées : la fragmentation du chondriome est plus poussée et il ne reste plus du tout de bâtonnets. Enfin la disparition de la membrane apicale, s'ajoutant à l'œdème du cytoplasme, aboutit à transformer le tube en une masse pleine, au pourtour de laquelle on observe des grains et des noyaux souvent encore très bien conservés (fig. 35, *t. S.*). Au niveau de la branche large de l'anse de Henlé (fig. 35, *a. H.*), on peut parfois observer



FIG. 35. — Rat n° 236 ; stade : quatre heures (Dietrich-Parat-Volkonsky).

Les lésions sont plus avancées au niveau des tubes de Schachowa (*t. S.*). La totalité du chondriome est transformée en granulations, et tout le tube est rempli par le cytoplasme œdématié en voie de nécrose. Les noyaux sont encore bien conservés. Au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé (*a. H.*), on observe un léger œdème du cytoplasme apical.

un début de réaction inflammatoire caractérisée par un gonflement œdémateux des dômes apicaux des cellules, dont la limite vers la lumière devient un peu irrégulière, tandis que les bâtonnets se montrent souvent moins colorables par la fuchsine acide (comparer

avec la fig. 32, *a. H.*). Au niveau du segment intermédiaire et des tubes collecteurs, les images sont à peu près identiques à celles que nous avons décrites antérieurement ; les tubes sont indemnes, mais on observe une forte hyperplasie des cellules spéciales dont le nombre paraît lui-même augmenté.

Les pièces fixées par les méthodes argentiques, ainsi que les pièces traitées suivant le procédé de Leschke, nous révèlent, comme au stade

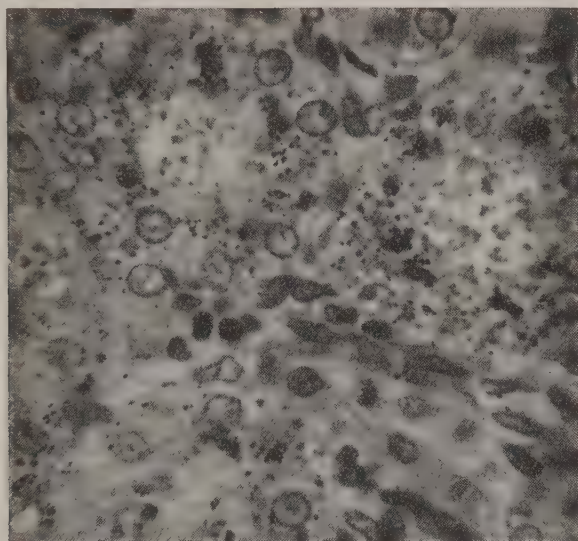


FIG. 36. — Rat n° 255 ; stade : quatre heures (Leschke-chlorures).
Zone corticale. (Gr. 720).

On observe des tubes sécréteurs dont le cytoplasme contient d'abondants précipités de chlorure d'argent réduit.

précédent, l'importance de l'activité fonctionnelle de l'appareil de résorption représenté par les cellules spéciales des segments distaux. Ces éléments se montrent fortement imprégnés par l'argent et riches en ions chlore qu'ils ont résorbés dans la lumière du tube. Mais, à la différence du cas précédent, il faut signaler, chez les Rats sacrifiés au bout de quatre heures, une forte activité de l'appareil sécrétoire représenté principalement par la partie sinueuse, demeurée intacte, des tubes à bordure en brosse. Cette activité fonctionnelle se traduit par la présence de nombreuses formations vacuolaires imprégnables par l'argent, et par une importante sécrétion chlorurée, que l'on peut mettre en évidence par la méthode de Leschke (fig. 36).

3^o RATS SACRIFIÉS VINGT-QUATRE HEURES APRÈS L'INJECTION (fig. 37)

La progression de la maladie se marque par une extension des lésions des tubes à bordure en brosse ; tous les tubes droits (tubes de Schachowa) sont maintenant atteints, et l'on y observe les différents types de lésions que nous avons décrites plus haut. On constate de plus que dans certains néphrons le processus nécrotique intéresse

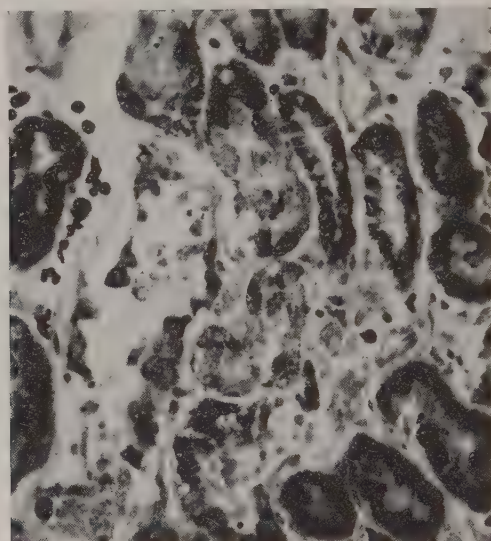


FIG. 37. — Rat n^o 238 ; stade : vingt-quatre heures (Dietrich-Parat-Volkonsky).
Zone corticale. (Gr. 320).

La figure montre les différences d'aspects des différents tubes. En bas et à droite, des tubes contournés intacts ; au centre, des tubes de Schachowa en voie de nécrose ; en haut et à droite, deux tubes larges de l'anse de Henlé très peu altérés ; à gauche, un grand tube collecteur très dilaté dont les cellules spéciales sont hyperplasiées.

même une partie du tube contourné proprement dit. Il s'agit le plus souvent de lésions limitées au cytoplasme apical : la bordure en brosse a disparu et le cytoplasme œdématié se déverse dans la lumière qui se trouve obstruée, tandis que les bâtonnets basaux sont bien conservés. Dans d'autres cas, beaucoup plus rares d'ailleurs, on peut même, au niveau de ces tubes contournés, observer des images de nécrose comparables à celles que nous avons décrites dans le tube

droit. Au niveau des tubes de la branche montante de l'anse de Henlé, on observe maintenant des lésions assez nettes; elles se caractérisent par un aplatissement général des cellules et par une raréfaction de l'appareil mitochondrial. Cet aplatissement va d'ailleurs de pair avec une forte dilatation de la lumière tubulaire qui est due à la présence de volumineux cylindres formés par les débris nécrosés des tubes droits situés en amont. Ces cylindres sont au reste déjà visibles au niveau des tubes grêles (segment qui suit immédiatement le tube de Schachowa) et ceux-ci présentent des dilatations d'allure kystique. On voit enfin apparaître quelques lésions nécrotiques au niveau du segment intermédiaire; ces lésions semblent frapper beaucoup plus les cellules banales que les cellules spéciales qui sont encore souvent hyperplasiques, et qui conservent leur chondriome intact. La plupart des tubes collecteurs sont peu lésés, mais ils sont dilatés par les cylindres qui remplissent leur lumière, et les cellules spéciales semblent s'être différenciées.

L'étude des pièces imprégnées par l'argent nous montre, par rapport au stade précédent, une baisse très nette de l'activité fonctionnelle de l'appareil sécréteur, qui se trouve maintenant ramenée à l'allure qu'elle présentait aux tout premiers stades de la maladie. Mais, à la différence des images observées une heure après l'injection, on assiste ici à une réduction de l'activité fonctionnelle de l'appareil de résorption. Les cellules spéciales, moins nombreuses, sont moins fortement imprégnées et ne présentent qu'un appareil vacuolaire réduit; la technique de Leschke ne nous les montre plus remplies de grains de chlorure d'argent réduit. Il faut donc en conclure que l'hyperactivité de ces éléments, visible dès les premiers stades de la maladie, n'était que transitoire, et ne se manifeste déjà plus au bout des premières vingt-quatre heures.

4^o RATS SACRIFIÉS DEUX JOURS APRÈS L'INJECTION

Ce stade est caractérisé par l'extension des lésions de nécrose des tubes à bordure en brosse. Une plus grande étendue se trouve atteinte dans chaque tube. Les lésions sont au reste plus avancées; les débris mitochondriaux ont tendance à s'agglomérer en grosses masses mûriformes qui se rassemblent autour de ceux des noyaux qui persistent, tandis qu'en d'autres points la fonte autolytique ne laisse plus subsister que des masses vésiculeuses en voie d'homogénéisation

(fig. 38, *t. S.*). Les lésions observées au niveau des tubes des branches

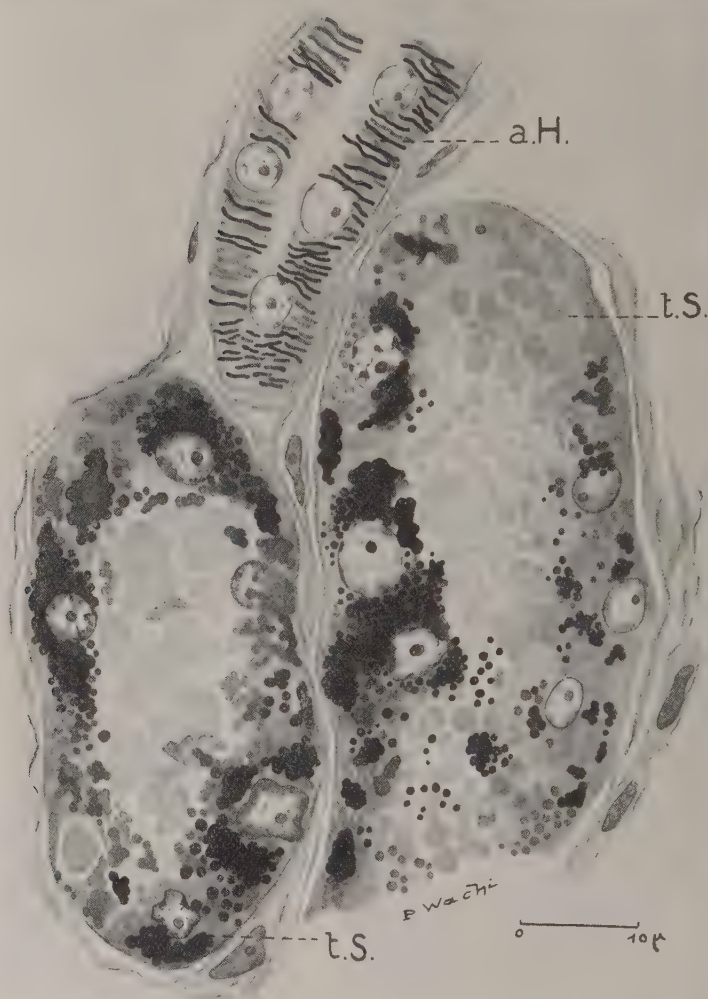


FIG. 38. — Rat n° 243 ; stade : deux jours (Dietrich-Parat-Volkonsky).

La substance mitochondriale des tubes de Schachowa (*t. S.*) tend à s'agglomérer en grappes mûrifformes, tandis que le cytoplasme nécrosé constitue des boules, origine des futurs cylindres. Il reste encore quelques noyaux, mais en certaines zones, (en haut et à droite) la nécrose est totale. Au niveau des tubes ascendants de Henlé, on observe un aplatissement cellulaire et un commencement de raréfaction du chondriome (*a. H.*).

ascendantes de l'anse de Henlé sont du même type que celles que

nous avons décrites précédemment ; aplatissement des cellules et dédifférenciation des bâtonnets dans les tubes dilatés par les cylindres. Il subsiste encore cependant des néphrons dans lesquels ces tubes ont relativement très peu souffert de l'atteinte toxique ; il est à remarquer qu'il s'agit toujours de tubes dans la lumière desquels on n'observe pas de cylindres (fig. 38, *a. H.*). Au niveau des segments distaux du tube urinaire, les images varient beaucoup suivant les individus. Chez certains Rats, on observe encore de belles cellules spéciales abondamment garnies de très nombreux chondriosomes, et manifestement en pleine activité fonctionnelle ; chez d'autres, les cellules spéciales, comme les cellules banales, sont en voie de nécrose, les noyaux sont souvent pycnotiques, tandis que les formations mitochondriales se sont dédifférenciées.

L'examen des pièces imprégnées à l'argent nous révèle la déficience de l'activité fonctionnelle de l'appareil sécréteur ; elle est due à la nécrose de la plus grande partie du tube à bordure en brosse. La déficience fonctionnelle frappe maintenant également l'appareil de résorption : les pièces fixées suivant la méthode de Leschke ne nous révèlent des cellules actives, résorbant des chlorures, que chez les rares animaux (Rat n° 259 en particulier) dont les cellules spéciales sont encore intactes. Ce stade est donc caractérisé par une déficience fonctionnelle générale des appareils de sécrétion et de résorption.

5° RATS SACRIFIÉS QUATRE JOURS APRÈS L'INJECTION

Ils sont caractérisés par une importante extension des phénomènes de nécrose au niveau des tubes à bordure en brosse ; il ne subsiste plus maintenant que la partie proximale du tube contourné, la partie distale subit le même sort que le tube de Schachowa, et l'on peut y observer la même suite de phénomènes que nous avons déjà exposée (fig. 39). Il faut remarquer néanmoins que le glomérule demeure à peu près intact ; on observe parfois cependant une fragmentation granuleuse de l'appareil mitochondrial, déjà normalement très réduit, des cellules endothéliales. Au niveau des tubes de Schachowa, la nécrose suit son cours : les débris mitochondriaux agglomérés subissent une dégénérescence vitreuse, puis tendent même à disparaître dans de nombreux tubes. Les noyaux sont maintenant le plus souvent gravement atteints ; d'abord pycnotiques, ils finissent par subir une fonte totale (fig. 40, *t. b.*). Ce qui représentait la lumière des

tubes est maintenant encombré de débris de toutes sortes ; ils donnent naissance en aval à des cylindres qui remplissent les tubes grêles de la moelle (fig. 41). La pièce intermédiaire est maintenant le siège de phénomènes de nécrose très importants ; l'appareil mitochondrial des cellules spéciales subit à son tour une dégénérescence vitreuse (fig. 40, c. s.). Au niveau des tubes de Bellini, on observe une dédifférenciation générale des cellules épithéliales.

L'activité fonctionnelle de tels reins est en rapport avec l'état

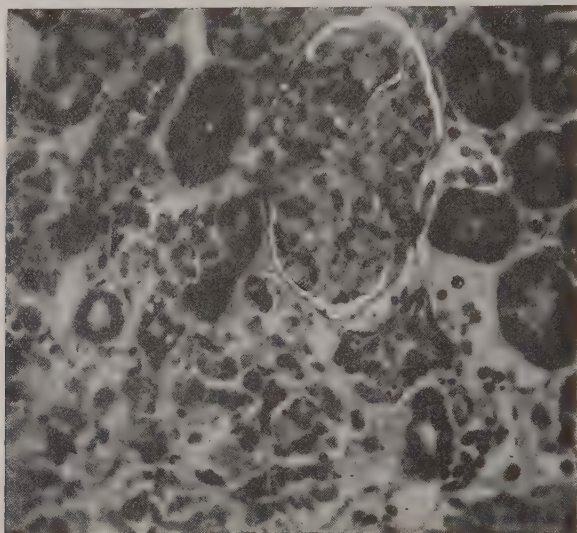


FIG. 39. — Rat n° 256 ; stade: quatre jours (Dietrich-Parat-Volkonsky).
Zone corticale. (Gr. 320).

En haut et à droite, on observe un glomérule ne présentant aucune lésion nécrotique. On remarque également que les tubes qui l'entourent, et qui représentent la partie proximale du tube sécréteur, demeurent intacts, tandis que les tubes de Schachowa (en bas et à gauche) sont très altérés.

morphologique des organes ; il est bien évident que, malgré la conservation des parties proximales des tubes à bordure en brosse, l'élimination des quelques produits qu'ils peuvent encore sécréter est rendue impossible par la destruction des tubes situés en aval. A cette déficience de l'appareil sécrétoire, qui est confirmée par l'examen des imprégnations argentiques, vient s'ajouter une déficience de l'appareil de résorption ; elle est totale chez la plupart des animaux examinés. Chez quelques individus qui possédaient encore de rares cellules spéciales fonctionnelles, celles-ci sont au contraires

hyperactives, et la technique de Leschke nous les a montrées pleines de chlorures résorbés.



FIG. 40. — Rat n° 256 ; stade : quatre jours (Dietrich-Parat-Volkonsky).

L'œdème nécrotique a fait place à des phénomènes de coagulation et de hyalinisation au niveau des tubes à bordure en brosse (*t. b.*). La plupart des noyaux présentent maintenant des images de pycnose. Beaucoup ont complètement disparu. Il s'agit là de tubes en voie de nécrose totale. Le tube collecteur permet d'observer des lésions de nécrose cytoplasmique portant sur l'appareil mitochondrial des cellules banales et des cellules spéciales (*c. s.*), mais le contour général du tube est peu altéré.

6° RATS SACRIFIÉS SEPT JOURS APRÈS L'INJECTION

Le stade de sept jours est celui où les processus de nécrose ont atteint leur maximum, tant au point de vue extension qu'au point de vue intensité des lésions de destruction ; c'est également à ce stade

que commencent à apparaître les phénomènes de réparation. Le fait que parmi les divers animaux sacrifiés au septième jour, certains sont en avance sur les autres, nous permet d'étudier à la fois les phénomènes de destruction dans toute leur ampleur (et de dresser ainsi le bilan des lésions produites), et les phénomènes de réparation à un stade déjà avancé.

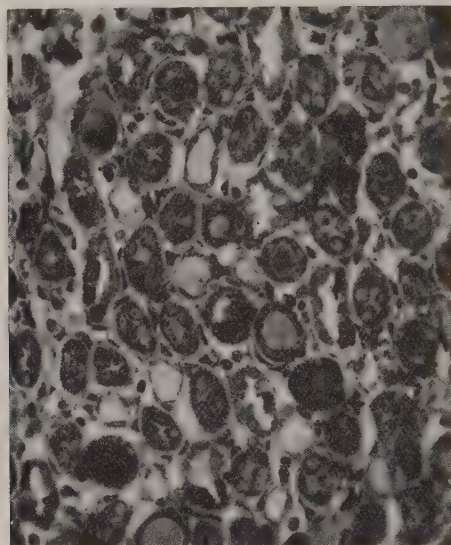


FIG. 41. — Rat n° 256 ; stade : quatre jours (Dietrich-Parat-Volkonsky).
Zone médullaire. (Gr. 320).

Les tubes grêles sont distendus par des cylindres. Les tubes collecteurs sont reconnaissables à leurs cellules spéciales sombres. Les branches ascendantes de Henlé sont peu altérées.

Bilan des lésions. — A l'exception des glomérules, qui n'ont subi qu'une atteinte très légère, marquée par une fragmentation transitoire du chondriome des cellules endothéliales, de la partie toute proximale des tubes à bordure en brosse qui reste généralement intacte, ainsi que l'extrémité distale des tubes de Bellini, tout le reste du néphron a subi l'atteinte toxique (fig. 42). Cette atteinte se traduit par des lésions destructrices pouvant aller jusqu'à la nécrose totale (fig. 43). Parfois la nécrose a respecté quelques cellules, celles-ci se sont différenciées, puis, par aplatissement et étirement de leur cytoplasme, sont parvenues à obturer les solutions de continuité ; elles constituent alors pour le tube urinaire une paroi endothélioforme.

C'est le cas de la majeure partie des tubes des branches ascendantes larges des anses de Henlé ; c'est aussi le cas de quelques tubes à bordure en brosse (fig. 43 et fig. 44, *t. S.*). Mais dans d'autres cas (cas de la plupart des tubes de Schachowa), la nécrose a fait disparaître toute la substance épithéliale et il ne persiste plus, de l'ancien tube

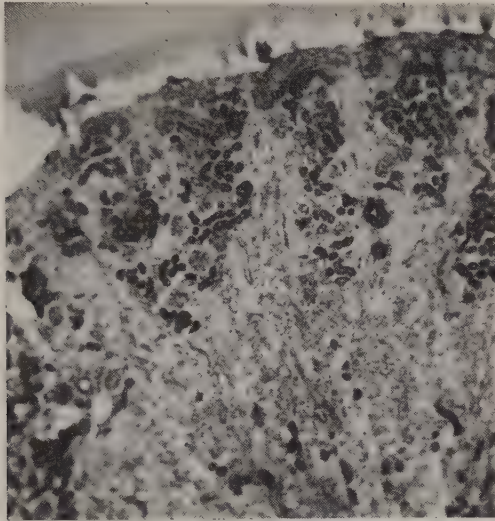


FIG. 42. — Rat n° 263 ; stade : sept jours (Dietrich-Parat-Volkonsky).
(Gr. 40).

Les lésions de nécrose ont frappé tous les tubes, sauf les parties proximales des tubes à bordure en brosse (tubes sombres). Les glomérules, visibles sur la photographie, sont demeurés presque intacts. Les zones gris clair sont constituées par les tubes nécrosés, elles représentent la partie la plus superficielle de la moelle et les rayons médullaires de l'écorce.

rénal, que le cadre formé par le stroma intertubulaire ; dans les loges ainsi délimitées s'observent encore des déchets nécrosés (fig. 45). Les tubes grêles n'ont pas subi d'atteinte nécrotique, mais ils sont très dilatés par des volumineux cylindres. C'est sous un aspect semblable que se présentent les tubes collecteurs ; leur épithélium dédifférencié est devenu endothéliforme et ils sont également remplis de cylindres.

Phénomènes de régénération. — Décélables chez tous les Rats examinés, ils sont déjà assez importants chez quelques individus. L'examen comparé des phénomènes observables chez les différents

animaux montre que cette régénération peut apparaître suivant deux modes qui tiennent d'ailleurs à l'état morphologique des tubes lésés.

Dans le cas où les lésions n'ont pas atteint la nécrose totale, mais où la cicatrisation a pu intervenir, suivant le processus d'aplatissement des cellules résiduelles que nous avons décrit plus haut, la régénération

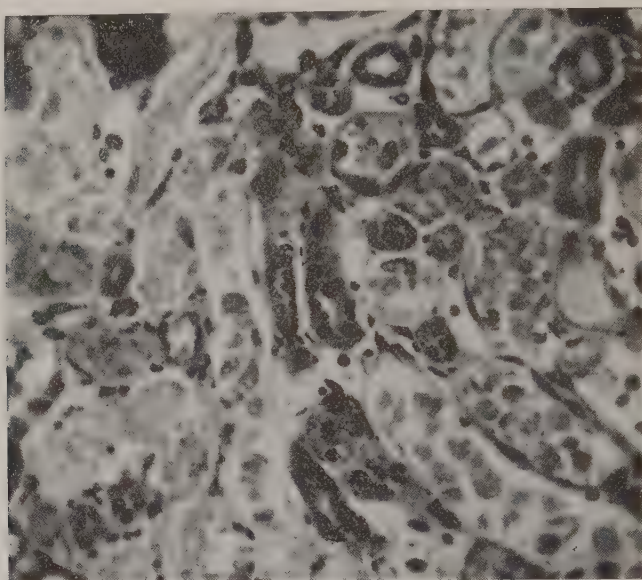


FIG. 43. — Rat n° 263 ; stade : sept jours (Dietrich-Parat-Volkonsky).
Zone corticale. (Gr. 320).

Dans la partie droite, les tubes sont réduits à un mince revêtement endothélioïde. Dans la partie gauche, on observe des tubes totalement nécrosés ; il ne subsiste plus que le cadre conjonctif rempli de débris nécrosés.

se fait par prolifération et différenciation des éléments cicatriciels. Cette redifférenciation se caractérise par une augmentation progressive de la hauteur des cellules, tandis qu'apparaissent à leur intérieur des éléments mitochondriaux néoformés, d'abord en forme de filaments grêles et sinueux (fig. 44, *t. r.*). C'est ainsi que se redifférencie la majeure partie des tubes de la branche ascendante de l'anse de Henlé. On observe également des images de ce type au niveau des tubes collecteurs.

Dans le cas où la nécrose a fait disparaître toutes les cellules épithéliales et où il n'a subsisté qu'un cadre conjonctif, seul vestige du tube disparu (c'est le cas de la plupart des tubes de Schachowa et de nom-

breux segments intermédiaires), le mode de régénération est forcément tout différent : il s'agit alors d'un phénomène de bourgeonnement. C'est au bourgeonnement de l'extrémité intacte de la partie



FIG. 44. — Rat n° 261 ; stade : sept jours (Dietrich-Parat-Volkonsky). Sur les trois tubes de Schachowa (*t. S.*), le tube de droite est en voie de nécrose totale. Les deux tubes de gauche semblent au contraire, après dédifférenciation, devoir subsister ; il s'organise un revêtement endothélioïde. A gauche de la figure, on observe deux tubes (*t. r.*), en voie de redifférenciation.

proximale des tubes à bordure en brosse qu'est due la régénération des tubes de Schachowa ; c'est au bourgeonnement de l'extrémité redifférenciée des branches ascendantes de l'anse de Henlé d'un côté, et au bourgeonnement de l'extrémité distale intacte des tubes des Bellini de l'autre, que sont dus les segments intermédiaires et les tubes collecteurs néoformés. Il est très facile de distinguer dans les

préparations les tubes néoformés par bourgeonnement de ceux qui proviennent d'une redifférenciation des éléments cicatriciels, car les éléments nés du bourgeonnement sont formés de cellules prismatiques très serrées les unes contre les autres, qui ne réservent au



FIG. 45. — Rat n° 263 ; stade : sept jours (Dietrich-Parat-Volkonsky).

Tubes sécréteurs ayant subi une nécrose totale. Il ne subsiste plus que le cadre conjonctif (c.) formé par le stroma intertubulaire. Ce cadre délimite des loges dans lesquelles on observe encore des magmas nécrosés (m.), seuls vestiges des tubes disparus.

centre du massif qu'une lumière très étroite ; leurs noyaux sont très chromatiques et souvent en mitoses, tandis que le cytoplasme, assez basophile, ne contient qu'un chondriome en filaments très courts et très fins (fig. 46 et 47). Mais ce bourgeonnement ne se fait pas d'une manière anarchique, en effet les cadres conjonctifs qui, ainsi que nous l'avons vu ont subsisté, constituent un guide qui dirige la prolifération des bourgeons régénérés. On observe, au centre de ces loges déshabitées, les bourgeons épithéliaux, parfois pleins, parfois

déjà creusés d'une lumière, qui viennent réhabiter la gaine conjonctive de l'ancien tube (fig. 47). Le phénomène est particulièrement net eu égard à la différence de diamètre qui existe entre le tube bourgeonnant et le canal conjonctif qui lui sert de guide ; le tube en bourgeonnement ne remplit en effet pas tout l'espace antérieurement occupé par le tube nécrosé dilaté par les cylindres, et il reste un espace vide entre le massif épithélial néoformé et la gaine conjonctive. Il est d'autre part remarquable que, déjà à un stade aussi précoce, il soit

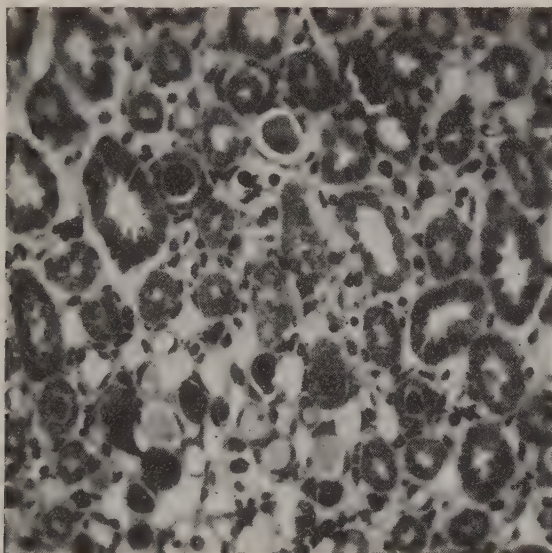


FIG. 46. — Rat n° 263 ; stade : sept jours (Dietrich-Parat-Volkonsky).
Zone médullaire. (Gr. 320).

A côté de tubes grêles distendus par des cylindres et de tubes collecteurs nécrosés, on observe des tubes constitués par des cellules prismatiques sombres dont quelques-unes sont particulièrement foncées : il s'agit de tubes collecteurs néoformés par bourgeonnement. Les cellules les plus sombres sont les cellules spéciales qui, dès ce stade, fonctionnent activement.

possible de distinguer aisément la nature du tube en voie de régénération. Dans le cas où il s'agit d'un futur tube à bordure en brosse, le bourgeon est souvent plein, ou bien il est creusé d'une étroite lumière qui peut contenir des débris nécrosés de l'ancien tube (fig. 47, t. b.). Les cellules sont cubiques, le chondriome, peu abondant encore, est dispersé dans tout le cytoplasme ; les noyaux sont volumineux. Dans le cas où il s'agit de la régénération d'un segment intermédiaire ou

d'un tube collecteur (fig. 46, *s. i.* et fig. 47), la lumière apparaît bien plus précocement et prend tout de suite des proportions importantes. Les cellules sont nettement prismatiques, les noyaux sont ovoïdes et allongés dans le sens de la hauteur, tandis que le chondriome est généralement apical. Mais ce qui est le plus frappant, c'est qu'il est

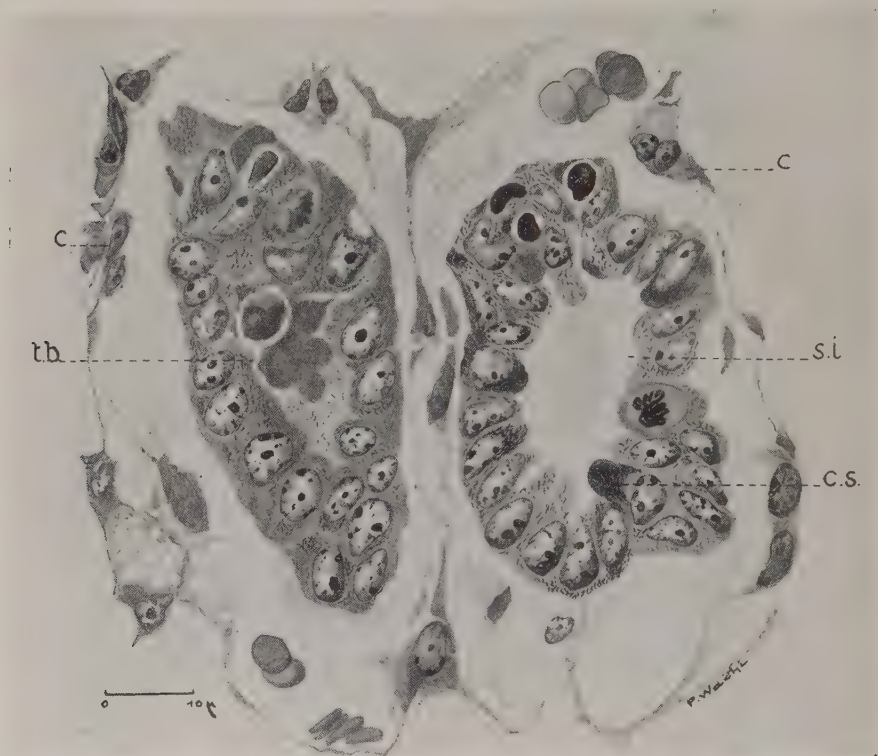


FIG. 47. — Rat n° 246 ; stade : sept jours (Dietrich-Parat-Volkonsky).

Régénération par bourgeonnement d'un tube à bordure en brosse (*t. b.*) et d'un segment intermédiaire (*s. i.*). Noter le développement précoce de la lumière tubulaire dans le segment intermédiaire et la différenciation rapide des cellules spéciales (*c. s.*). Les tubes en voie de régénération réhabitent la gaine conjonctive (*c.*) de l'ancien tube, mais ne la remplissent pas encore complètement.

dès maintenant possible de distinguer les cellules spéciales, grâce à leur noyau hyperchromatique, et surtout grâce à leur dôme apical hyperplasié déjà abondamment garni de chondriosomes qui forment un amas extrêmement dense (fig. 47, *c. s.* et fig. 48, *c. s.*).

L'examen de l'état fonctionnel des Rats sacrifiés sept jours après

l'injection de toxique se montre comme précédemment négatif au point de vue de l'appareil sécrétoire ; la régénération n'est en effet jamais assez avancée pour permettre une reprise de l'activité fonctionnelle des cellules à bordure en brosse. En revanche, cette reprise est beaucoup plus précoce en ce qui concerne l'appareil de résorption chlorurée, et il est manifeste que l'activité fonctionnelle des cellules

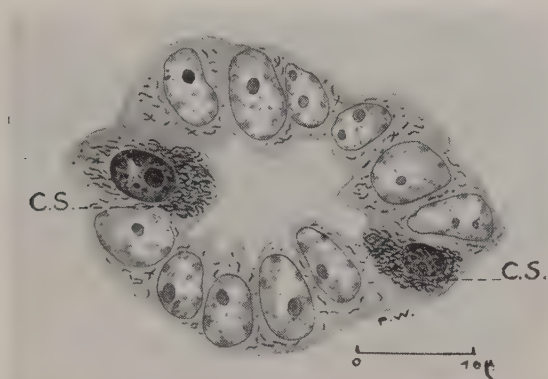


FIG. 48. — Rat n° 246 ; stade : sept jours (Dietrich-Parat-Volkonsky).
Tube collecteur en voie de redifférenciation. Les cellules spéciales (c. s.) ont déjà acquis leur plein développement. Remarquer la forte chromaticité de leurs noyaux.

spéciales est réelle dès les stades les plus précoces de la différenciation de ces éléments. Les coupes pratiquées sur des pièces fixées suivant la méthode de Leschke nous les montrent en effet pleines de chlorures (fig. 49), tandis que les imprégnations argentiques mettent en évidence au niveau de ces mêmes éléments un appareil vacuolaire parfaitement bien constitué.

7° RATS SACRIFIÉS ONZE JOURS APRÈS L'INJECTION

L'aspect général du rein est déjà presque celui de l'organe normal ; la plupart des tubes rénaux ont repris leur différenciation définitive. Cependant quelques tubes sont encore en voie de bourgeonnement : il s'agit généralement de segments intermédiaires, mais, malgré leur retard apparent vers la restauration définitive, ces segments possèdent des cellules spéciales bien différenciées, certainement fonction-

nelles. Il faut noter enfin que toutes les cellules spéciales des reins

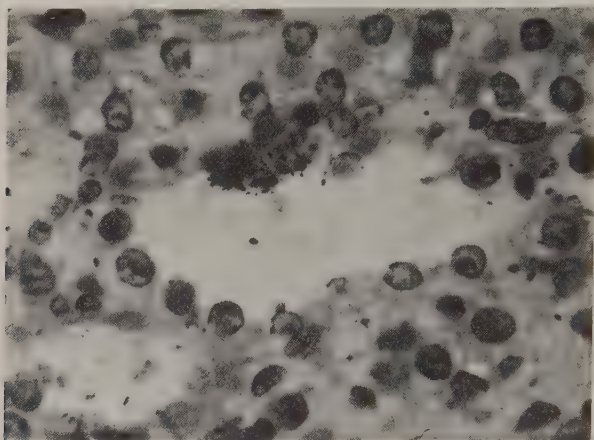


FIG. 49. — Rat n° 263 ; stade : sept jours (*Leschke-chlorures*).
Zone médullaire. (Gr. 720).

Accumulation de chlorures dans une cellule spéciale d'un tube collecteur régénéré.

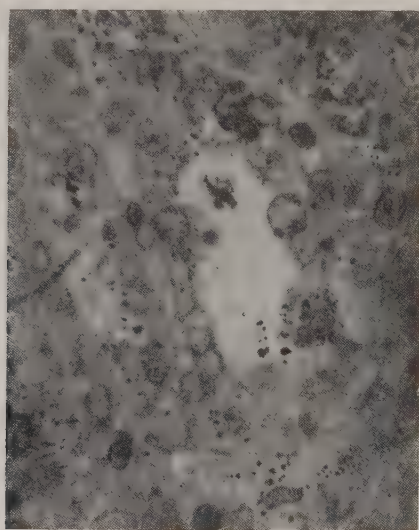


FIG. 50. — Rat n° 259 ; stade : onze jours (*Leschke-chlorures*).
Zone médullaire. (Gr. 720).

Les cellules spéciales des tubes collecteurs sont très hyperplasiées et contiennent beaucoup de chlorures.

prélevés à ce stade présentent un développement considérable, nette-

ment hyperplasique, tout à fait comparable à celui qui caractérisait ces mêmes éléments aux tous premiers stades de la maladie, une heure après l'injection de nitrate d'urane.

L'examen des pièces imprégnées par l'argent nous révèle la reprise de l'activité fonctionnelle de l'appareil sécréteur régénéré ; les cellules à bordure en brosse sont remplies de vacuoles qui occupent fréquemment toute la hauteur des cellules. L'appareil de résorption est lui aussi très actif et les cellules spéciales s'imprègnent fortement par l'argent. Les pièces fixées par la méthode de Leschke viennent d'ailleurs confirmer ces résultats ; les cellules spéciales des segments distaux se montrent en effet remplies de grains noirs de chlorure d'argent réduit qui témoignent ainsi de l'activité de résorption de ces éléments (fig. 50).

8^o RATS SACRIFIÉS VINGT JOURS APRÈS L'INJECTION

L'examen des reins prélevés chez de tels animaux ne nous montre plus aucune trace des lésions dues à l'injection de nitrate d'urane. Les reins sont absolument identiques à ceux que l'on peut observer chez des Rats normaux témoins.

IV. — DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Si nous comparons les résultats de notre étude histologique avec les dosages humoraux, nous constatons que l'on peut diviser la maladie expérimentale que nous avons provoquée chez les rats en trois phases :

Première phase : *les premières vingt-quatre heures qui suivent l'injection de nitrate d'urane.* — Elle est surtout marquée par une élévation de la chlorémie qui correspond, au point de vue histologique, aux images d'hyperplasie et d'hyperactivité que nous avons mises en évidence au niveau des cellules spéciales des segments distaux. On peut admettre en effet que l'action de la substance toxique concentrée dans la lumière de ces segments produit tout d'abord au niveau des cellules spéciales une vive irritation. Ces éléments réagiraient alors suivant leurs potentialités propres, c'est-à-dire par une exagération de leur activité normale, d'où l'hyperplasie et l'hyperactivité (aboutissant à une forte résorption chlorurée), phénomènes

qui n'interviennent physiologiquement que dans les cas d'hypochlorémie. Cette réaction d'hyperactivité dure jusqu'au moment où apparaissent, au niveau des éléments en question, les premiers signes de dégénérescence nécrotique. Parallèlement à ces phénomènes, on n'enregistre qu'une élévation très limitée du taux de l'urée dans le sang ; elle correspond au début de l'atteinte nécrotique du tube sécréteur de l'urée, atteinte encore limitée à la portion distale du tube à bordure en brosse : le tube de Schachowa.

Deuxième phase : à *partir du deuxième jour et jusqu'au septième jour après l'injection de nitrate d'urane*. — Elle est caractérisée par la chute brusque de la chlorémie qui s'accompagne maintenant d'une élévation rapide de l'azotémie. Ces phénomènes correspondent à la période de destruction de la plus grande partie du tube urinaire ; appareil de sécrétion de l'urée représenté par le tube à bordure en brosse, appareil de résorption de l'eau et de certaines substances dissoutes (chlore) représenté par la pièce intermédiaire et les tubes collecteurs.

Troisième phase : à *partir du septième jour et jusqu'à la guérison*. — Elle est caractérisée par l'inversion des phénomènes humoraux ; l'azotémie s'effondre brusquement, tandis que la chlorémie se relève. Ces phénomènes correspondent à la période de régénération des différents segments du tube urinaire. Nous avons noté l'importance et la précocité de l'hyperfonctionnement qui s'installe au niveau des cellules spéciales régénérées et qui s'affirme encore onze jours après l'injection de nitrate d'urane : il aboutit à l'apparition d'une hyperchlorémie, tandis que le taux de l'urée dans le sang est redevenu et reste normal.

Nous avons établi dans la première partie de ce travail les relations qui existent entre la sécrétion de l'urée et celle des chlorures, et nous nous sommes attachés à démontrer que la sécrétion uréique ne pouvait s'établir au niveau du tube à bordure en brosse, que s'il se produisait simultanément une sécrétion chlorurée au niveau des mêmes éléments. Il en résulte donc qu'un abaissement de la chlorémie freine la sécrétion uréique, tandis que, lorsque la chlorémie remonte, la sécrétion uréique se trouve débloquée. Il est remarquable que dans le cas actuel, indépendamment des phénomènes de destruction de l'appareil sécréteur, dont le rôle est certes primordial, la brusque élévation de l'azotémie, que l'on enregistre à partir du deuxième jour, correspond à la chute de la chlorémie, tandis que

la chute brutale de l'azotémie, que l'on enregistre entre le septième et le onzième jour, corresponde au relèvement de la chlorémie. Dans la première phase, la chute de la chlorémie vient freiner le fonctionnement de l'appareil sécréteur, qui est déjà réduit aux seules parties proximales du tube à bordure en brosse. Nous avons d'ailleurs signalé la déficience fonctionnelle de ce segment, qui est démontrée par l'étude des pièces imprégnées à l'argent. Au cours de la phase de réparation, l'hyperfonctionnement, que nous avons signalé au niveau des cellules spéciales, explique le relèvement de la chlorémie. A ce moment, le tube à bordure en brosse est en pleine régénération, mais nous avons noté qu'au onzième jour l'examen des pièces imprégnées à l'argent révélait l'existence d'importants phénomènes sécrétoires au niveau du tube sécréteur de l'urée. Ainsi le relèvement de la chlorémie, par le fait même qu'il permet un fonctionnement intensif du tube à bordure en brosse régénéré, contribue à la chute rapide de l'azotémie.

Parmi les nombreuses expériences de **Mac Nider**, seules peuvent entrer en ligne de compte, pour être comparées valablement avec les nôtres, celles qui ont été pratiquées sur des Chiens jeunes (les seuls probablement indemnes de toute lésion rénale antérieure) et qui aboutissent, après un stade aigu, à une guérison définitive rapide. Comme nous, **Mac Nider** avait noté l'élévation de l'azotémie, mais cet auteur n'a pas étudié le chlore sanguin. En revanche, nous releverons parmi ses résultats la présence d'albumine dans les urines ; elle indique peut-être l'existence, à un moment donné de l'évolution de la maladie, d'une lésion du filtre glomérulaire ; lésion fonctionnelle qui ne se traduit pas obligatoirement par une lésion morphologique. **Mac Nider** ne signale de lésions tubulaires qu'au niveau du premier segment : le tube à bordure en brosse, sans toutefois préciser si les lésions intéressent tout ou partie de ce segment. Il ne fait pas mention des lésions que nous avons observées au niveau des segments distaux. Mais, outre le fait qu'il s'agit d'un matériel différent, il faut noter que **Mac Nider** n'a pratiqué que des fixations courantes, qui ne lui permettaient d'apprécier que les très grosses lésions nécrotiques. Au point de vue des processus de régénération, **Mac Nider** en décrit deux modes : la redifférenciation d'éléments en partie seulement nécrosés, ou bien les remplacements de l'épithélium nécrosé par un revêtement endothéliforme définitif. Dans les cas que nous avons étudiés, nous avons été amené à réunir ces deux

modes en un seul, car les épithéliums endothéliformes que nous avons observés finissent par se redifférencier. Mais **Mac Nider** ne semble jamais avoir observé d'images de bourgeonnement, comme nous en avons régulièrement obtenu dans les cas de nécrose totale d'un segment du tube urinaire. Du fait que le nitrate d'urane produit des lésions destructives au niveau du tube à bordure en brosse, et laisse intact le glomérule, **Mac Nider** pense enfin pouvoir conclure que cette substance ne passe pas par le glomérule, mais est sécrétée par le premier segment du tube urinaire. Nous montrerons plus loin pourquoi nous ne pouvons partager cette opinion.

Nous devons souligner la concordance qui existe entre les observations cytologiques de **Gough** et les nôtres. Sa description de l'émiètement, puis de la fonte vitreuse du chondriome des tubes à bordure en brosse du Lapin, correspond parfaitement avec les lésions que nous avons décrites chez le Rat. Comme nous également, **Gough** a remarqué l'absence de lésion au niveau de la partie toute proximale du premier segment ; malheureusement, l'auteur n'a pas tiré de conclusions de ses recherches, qui ont d'ailleurs été limitées à l'étude des tout premiers stades de la maladie.

Quelque difficulté qu'il y ait, du fait de la différence de matériel et des doses toxiques, à comparer les résultats de **Mac Nider**, de **Gough**, et les nôtres avec ceux de **Gérard** et **Cordier**, il n'en reste pas moins que ces derniers auteurs ont apporté une importante contribution à la question de la néphrite à l'urane au point de vue général. Ils ont en effet établi que, chez le Crapaud, la suppression physiologique de la circulation glomérulaire empêchait l'apparition des lésions rénales au niveau des segments distaux. Ils en ont conclu que le nitrate d'urane ne pouvait s'introduire dans la lumière des tubes urinaires que par la seule voie glomérulaire, les lésions tubulaires n'étant alors dues qu'à la forte concentration subie par l'urine au niveau des segments distaux. Il existe évidemment une forte objection à la généralisation des conclusions de **Gérard** et **Cordier**, et leurs observations présentent en effet d'autres singularités, car en aucun cas ils n'ont observé les lésions des tubes à bordure en brosse que décrivent tous les autres auteurs. On peut donc penser, à première vue, que leurs conclusions ne sont valables que pour le Crapaud et que, chez d'autres groupes d'animaux, le nitrate d'urane passe bien par les tubes à bordure en brosse en y produisant les lésions que **Mac Nider** et nous avons décrites. Mais, outre qu'il est assez invraisemblable qu'une

telle différence fondamentale existe entre deux groupes de Vertébrés, il ne faut pas oublier que les lésions, que nous avons signalées au niveau du premier segment, n'apparaissent au début qu'assez lentement, et ne peuvent être observées dans leurs phases initiales que par l'emploi de techniques cytologiques (Gough, 1931). Il est bien évident cependant que ces divers arguments n'ont qu'une valeur assez faible, mais il en existe un autre qui découle de l'examen du type même des lésions du tube sécréteur, et qui nous oblige à rejeter l'hypothèse de **Mac Nider**. Nous avons démontré en effet que les lésions du tube à bordure en brosse s'établissaient tout d'abord au niveau de l'extrémité distale de ce segment et ne s'étendaient ensuite à une partie plus importante du tube que très progressivement, respectant d'ailleurs toujours en fin de compte la partie proximale du tube qui part du glomérule (fait déjà observé par Gough). Nous avons de plus insisté sur le fait que les images de nécrose, qui apparaissent pendant les toutes premières heures après l'injection de nitrate d'urine, s'observaient surtout au niveau du cytoplasme apical, sous forme d'œdème et de disparition de la bordure en brosse, puis de chondriolyse, alors que les bâtonnets basaux sont encore intacts. Ces différentes observations cadrent mal avec l'hypothèse d'une sécrétion tubulaire du nitrate d'urane avec pénétration du toxique par la membrane basale. Elles sont au contraire parfaitement en accord avec les phénomènes décrits par ailleurs par **Gérard et Cordier** et leurs élèves sous le nom d'« athrocytose ». On sait en effet que ces auteurs ont établi par de multiples expériences que, lorsque pour une raison ou une autre (lésion glomérulaire, injection de substances colloïdales à haute dispersion) des substances colloïdales ont franchi la barrière glomérulaire et se trouvent entraînées dans la lumière des tubes à bordure en brosse, les cellules de ce segment se comportent envers ces substances colloïdales comme des phagocytes du système réticulo-endothélial, et les particules colloïdales viennent s'accumuler dans le cytoplasme apical des cellules rénales. **Gérard et Cordier** ont montré qu'il existait de plus un gradient de perméabilité des cellules rénales envers les substances en question : la perméabilité, c'est-à-dire la possibilité d'accumulation, maxima à un point du tube (la position de ce maximum différant suivant la substance et l'animal étudié), décroît régulièrement lorsque l'on remonte en amont vers le glomérule. On ne peut qu'être frappé de la ressemblance qui existe entre le type d'apparition et de développement

des lésions que nous avons décrites au niveau du tube à bordure en brosse (lésions que Gérard et Cordier n'ont pas observées), et les phénomènes d'athrocytose que Gérard et Cordier ont obtenus après injection de trypan bleu par exemple. Il reste que pour qu'un tel phénomène d'athrocytose soit bien à l'origine des lésions du premier segment du tube urinaire, il faut admettre le passage à travers le glomérule, non pas de nitrate d'urane en solution, mais de nitrate d'urane à la surface d'une substance colloïdale, ce qui implique l'existence d'une lésion glomérulaire. Nous avons vu plus haut que Mac Nider a signalé la présence d'albumine dans les urines des animaux malades. Brull et Fanielle ont enfin établi que cette albumine comprenait des protéines sanguines, dont la présence dans la lumière des tubes rénaux ne pouvait s'expliquer que par suite d'une lésion glomérulaire. La lésion glomérulaire, lésion fonctionnelle, est en effet parfaitement possible, et même très probable, et la présence de ces protéines, qui ont probablement adsorbé du nitrate d'urane, dans la lumière des tubes à bordure en brosse, déclanche alors automatiquement des phénomènes d'athrocytose qui expliquent parfaitement la nature des lésions observées.

*
* * *

La néphrite expérimentale au nitrate d'urane, obtenue suivant les conditions précisées plus haut, à savoir : injection unique d'une solution aqueuse au millième de nitrate d'urane, par voie sous-cutanée, à la dose de 5 milligrammes de nitrate d'urane par kilo d'animal, évolue chez le Rat adulte suivant un mécanisme bien déterminé. Le nitrate d'urane apparaît rapidement dans la lumière des tubes rénaux où il s'est introduit par la voie glomérulaire. Il provoque dès les premières heures qui suivent l'injection, par suite de son action irritante, une excitation réflexe de l'appareil de résorption des chlorures ; il en résulte une élévation de la chlorémie qui atteint son maximum au bout de vingt-quatre heures. Par la suite, les cellules spéciales des segments distaux seront frappées de nécrose et la déficience de l'appareil de résorption qui en résultera se traduira par une chute de la chlorémie. Parallèlement à ces phénomènes, on observe des lésions au niveau du premier segment du tube urinaire : le tube à bordure en brosse. Ces lésions, limitées pendant les premières heures à la partie distale droite de ce segment (tube de Schachowa), se marquent tout d'abord par un œdème du cytoplasme apical et par la disparition de la bordure en brosse. Elles progressent

ensuite peu à peu vers l'amont et aboutissent à la nécrose de la plus grande partie du premier segment, la partie toute proximale du tube demeurant cependant toujours intacte. Ces lésions sont dues à la résorption par les cellules à brosse de substances colloïdales ayant adsorbé du nitrate d'urane, et qui ont très probablement pénétré dans la lumière des tubes urinaires grâce à une lésion fonctionnelle du filtre glomérulaire ; il s'agit donc d'un phénomène d'athrocytose (comparable à ceux décrits par Gérard et Cordier pour expliquer les images de la néphrose lipoïdique). La nécrose progressive du tube sécréteur a pour conséquence l'élévation du taux de l'urée dans le sang. Le fait qu'à partir du deuxième jour la chlorémie descende au-dessous de la normale, contribue encore à la déficience de l'appareil sécréteur. Ces différentes lésions (nécrose partielle du tube sécréteur, de la pièce intermédiaire et des tubes collecteurs) atteignent leur maximum au septième jour. C'est également à ce moment que les troubles humoraux sont les plus marqués : azotémie maxima et chlorémie minima. A partir de cette date apparaissent dans le rein des phénomènes de régénération extrêmement actifs. La régénération s'opère soit par redifférenciation des tubes dans lesquels les cellules ne sont que partiellement nécrosées et peuvent être d'aspect endothélioforme, soit par bourgeonnement des extrémités des tubes demeurés intacts, et des tubes redifférenciés, qui régénèrent des tubes destinés à remplacer ceux qui ont subi une nécrose totale. Cette régénération par bourgeonnement s'opère par réhabitation des gaines conjonctives péritubulaires que la nécrose des tubes épithéliaux a toujours respectées. Dès les premières phases de la régénération, les cellules spéciales néoformées manifestent une activité fonctionnelle intense, et les phénomènes de résorption chlorurée sont très importants ; on constate d'ailleurs parallèlement un relèvement très marqué de la chlorémie. L'appareil sécréteur régénéré entre lui-même en fonctionnement, et l'azotémie tombe très rapidement, puisque, dès le onzième jour, elle est redevenue normale. Le fait que la chlorémie s'est rapidement relevée contribue d'ailleurs à la chute rapide de l'azotémie, car il permet un travail intense de l'appareil sécréteur régénéré. A partir du onzième jour, la plupart des tubes rénaux sont régénérés et, au vingtième jour, il devient impossible de trouver dans les reins la trace des lésions ; la guérison est donc achevée, tant au point de vue morphologique qu'au point de vue fonctionnel.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

I. — Les sécrétions rénales de l'urée et des chlorures, qui sont toutes deux le fait des cellules à bordure en brosse, sont liées l'une à l'autre par les relations suivantes :

L'augmentation de la sécrétion uréique entraîne une sécrétion plus abondante de chlorures.

L'élévation de la chlorémie, par le fait même qu'elle permet une absorption plus active de chlorures au niveau des cellules à bordure en brosse augmente les capacités d'absorption de ces mêmes cellules pour l'urée et en permet donc une sécrétion plus active.

II. — L'hyperactivité provoquée entraîne tout d'abord une hyper-sécrétion uréique qui s'accompagne d'une hypersécrétion chlorurée. La chlorémie baissera donc et cette baisse entraînera à son tour un ralentissement de la sécrétion uréique. L'appareil sécréteur se bloquera peu à peu. Un apport de chlorures suffira alors pour débloquent le rein.

III. — Le maintien physiologique du taux de la chlorémie est dû à l'activité de l'appareil rénal de résorption des chlorures, appareil représenté par les segments distaux du tube urinaire et en particulier par les *cellules spéciales* de ces segments. Ces éléments représentent l'appareil régulateur du seuil du chlore et leur travail est d'autant plus actif que la chlorémie tend à baisser.

IV. — L'intoxication aiguë par le nitrate d'urane se traduit au niveau du rein par des lésions morphologiques de nécrose des éléments actifs du tube urinaire. La nécrose atteint tout d'abord les cellules spéciales des segments distaux puis les cellules à bordure en brosse. La partie proximale du premier segment et la partie distale des tubes de Bellini demeurent cependant intacts dans les cas qui

évolueront vers la guérison. Celle-ci est la conséquence de la régénération tubulaire. Cette régénération s'opère par bourgeonnement des deux extrémités conservées qui régénèrent des tubes dont le trajet se trouve guidé par les gaines conjonctives persistantes des tubes précédemment nécrosés.

V. — Parallèlement aux lésions morphologiques du tube urinaire, l'intoxication uranique se traduit par des troubles humoraux. Ceux-ci peuvent s'expliquer par la nature et la localisation des lésions rénales. A la nécrose des cellules spéciales des segments distaux correspond une chute de la chlorémie. A la nécrose des cellules à bordure en brosse correspond l'élévation de l'azotémie. La cédation des troubles humoraux intervient lorsque la régénération des éléments actifs du rein est suffisante pour que l'organe puisse assurer un fonctionnement normal.

VU : *Le Doyen,*
TIFFENEAU

VU : *Le Président de la thèse,*
B. CUNÉO

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE DES AUTEURS CITÉS

On trouvera dans les ouvrages signalés par une astérisque une bibliographie très complète à laquelle on pourra se reporter.

- AMBARD (L.), STAHL (J.) et KUHLLMAN (D.). — Phénomènes physiopathologiques liés aux déficits chlorurés. *25^e Congrès français de Médecine*, Marseille, 1938.
- AURIAT (G.). — *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 84, p. 181, 1927.
- BINET (L.) et KAULBERSZ-MARYNOWSKA (H.). — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpît. de Paris*, n° 14, 1933.
- *Journ. de Physiol. et de Path. géné.*, t. 32, p. 79, 1934.
- BINET (L.), KAULBERSZ-MARYNOWSKA (H.) et MAREK (J.). — *66^e Congrès des Soc. sav.*, p. 328, 1933.
- BINET (L.) et MAREK (J.). — *Presse médicale*, n° 61, août 1933.
- *BLUM (L.) et van CAULAERT (C.). — Le rôle du sel dans les néphrites. Un vol., Masson et C^{ie}, édit., Paris, 1931.
- BRULL (L.) et FANIELLE (G.). — *Arch. inter. de Pharmac. et Thérap.*, t. 42, p. 1, 1932.
- *CHABANIER (H.) et LOBO-ONELL (C.). — Exploration fonctionnelle des reins. Un vol., Masson et C^{ie}, édit., Paris, 1930.
- CHITTENDEN (R.-H.) et HUTCHINSON (M.-T.). — *Trans. Conn. acad. arts sc.*, t. 7, p. 261, 1886.
- CHITTENDEN (R.-H.) et LAMBETH (A.). — *Trans. Conn. acad. arts sc.*, t. 8, p. 1, 1888.
- CHRISTIAN (H.-A.). — *Boston med. & surg. Journ.*, t. 159, p. 8, 1908.
- CHRISTIAN (H.-A.) et O'HARE (J.-P.). — *Journ. med. Research*, t. 28, p. 227, 1913.
- CHRISTIAN (H.-A.), SMITH (R.-M.) et WALKER (T.-C.). — *Arch. intern. Med.*, t. 8, p. 468, 1911.
- GUNY (L.) et ROBERT (J.). — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, t. 15, p. 7, 1932.
- *FEYEL (P.). — Le tube urinaire dans la série animale. Un vol., Le François édit., Paris, 1935.
- La recherche histochimique des chlorures dans les cellules rénales. Etude critique de la méthode. *Bull. d'Hist. appl.*, t. 13, p. 298, 1936.
- *C. R. de l'Acad. des Sc.*, t. 202, p. 607, 1936.
- *C. R. de l'Acad. des Sc.*, t. 202, p. 687, 1936.
- *C. R. de l'Acad. des Sc.*, t. 202, p. 872, 1936.
- *C. R. de l'Assoc. des Anat.*, 32^e Réunion, Marseille, 1937.
- *C. R. de l'Assoc. des Anat.*, 33^e Réunion, Bâle, 1938.
- La néphrite expérimentale aiguë au nitrate d'urane (Etude cytophysiologique). *Ann. d'Anat. path.*, t. 16, p. 561, 1939.
- FEYEL (P.) et VIEILLEFOSSE (R.). — *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 127, p. 1072, 1938.
- *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 127, p. 1210, 1938.

92 ÉTUDE CYTOPHYSIOLOGIQUE DE LA SÉCRÉTION RÉNALE

- Les sécrétions rénales de l'urée et des chlorures. Etude cytophysiologique.
Arch. d'Anat. microsc., t. 35, p. 5, 1939.
- GÉRARD (P.) et CORDIER (R.). — *Arch. de Biol.*, t. 43, p. 367, 1932.
- *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 109, p. 59, 1932.
- GOUGH (J.). — *Journ. of Path. a. Bacter.*, t. 34, 2^e partie, p. 423, 1931.
- GOTO (K.). — *Journ. of exper. Med.*, t. 25, p. 643, 1917.
- HEINECKE (A.) et MYERSTEIN (W.). — *Deutsches Arch. klin. Med.*, t. 90, p. 101, 1907.
- *HOVELACQUE (A.) et TURCHINI (J.). — Anatomie et Histologie de l'appareil urinaire de l'Homme. Un vol., Doin édit., Paris, 1938
- HUNTER (W.-C.). — *Ann. intern. Med.*, t. 25, p. 643, 1928.
- LECONTE (C.). — *Gazette médicale de Paris*, t. 9, p. 488, 1854.
- LÉVY (M.). — *Bull. de la Soc. de Chim. biol.*, t. 11, p. 633, 1929.
- *MAC NIDER W. de B. — *Amer. Journ. of med. Sc.*, t. 178, p. 449, 1929.
- *Journ. of exper. Med.*, t. 49, p. 387, 1929.
- *Journ. of exper. Med.*, t. 49, p. 411, 1929.
- MAURIAC (P.). — *Arch. intern. de Pharmac. et Thérap.*, t. 39, p. 345, 1930.
- MITAMURA (T.). — *Arch. ges. Physiol.*, t. 204, p. 561, 1921.
- O'HARE (J.-P.). — *Arch. intern. Med.*, t. 12, p. 49, 1913.
- OKKELS (H.). — *Bull. d'Hist. appl.*, t. 6, p. 12, 1929.
- OLIVER (J.). — *Journ. of exper. Med.*, t. 21, p. 425, 1915.
- *Journ. of exper. Med.*, t. 33, p. 177, 1921.
- PEARCE (R.-M.). — *Arch. intern. Med.*, t. 5, p. 133, 1910.
- PEARCE (R.-M.), HILL (M.-C.) et EISENBERG (A.-B.). — *Journ. of exper. Med.*, t. 12, p. 196, 1910.
- RICHTER (P.-F.). — *Berlin. klin. Woch.*, t. 42, p. 384, 1905.
- ROBINEAU (M.) et LEVY (M.). — *Presse médicale*, n^o 81, octobre 1933.
- SCHIROKAUER (H.). — *Zeitschr. klin. Med.*, t. 66, p. 169, 1908.
- SCHLAYER (C.) et HEDINGER (R.). — *Deutsches Arch. klin. Med.*, t. 90, p. 1, 1907
- SMITH (R.-M.). — *Arch. intern. Med.*, t. 8, p. 481, 1911.
- SUZUKI (T.). — Morphologie der Nierensekretion. Un vol., Jena, 1912.
- TROTtingham (C.), FITZ (R.), FOLIN (O.) et DENNIS (W.). — *Arch. inter. Med.*, t. 12, p. 245, 1913.
- *VIALA (P.). — L'emploi du chlorure de Sodium en thérapeutique chirurgicale. Thèse de Médecine, Paris, 1936.
- VIEILLEFOSSE (R.) et FEYEL (P.). — *Bull. de la Soc. de Chim. biol.*, t. 21, séances du 21 février 1939.
- WALLACE (G.-B.) et MYERS (H.-B.). — *Journ. Pharm. a. exper. Therap.*, t. 5, p. 511, 1914.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
MATÉRIEL ET TECHNIQUE	6

PREMIÈRE PARTIE. — LE FONCTIONNEMENT NORMAL

I. — HISTORIQUE	9
II. — ETUDE DES ANIMAUX TÉMOINS.....	11
III. — L'INFLUENCE DU RÉGIME ALIMENTAIRE	20
A. — Animaux à la diète	21
B. — Animaux nourris exclusivement à la viande	25
IV. — LES INJECTIONS D'URÉE ET DE CHLORURE	32
A. — Injections pratiquées chez des Rats soumis au régime normal..	33
B. — Injections pratiquées chez des animaux soumis à un régime spécial	40
1 ^o Injections de chlorure chez des animaux à la diète	40
2 ^o Injection de chlorure chez des Rats nourris exclusivement à la viande pure.....	43
V. — DISCUSSION ET CONCLUSIONS	45

DEUXIÈME PARTIE. — LA NÉPHRITE EXPÉRIMENTALE AIGUE AU NITRATE D'URANE

I. — HISTORIQUE	53
II. — ETUDE CHIMIQUE	57
III. — ETUDE HISTOLOGIQUE	59
1 ^o Rats sacrifiés une heure après l'injection.....	60
2 ^o Rats sacrifiés quatre heures après l'injection.....	63
3 ^o Rats sacrifiés vingt-quatre heures après l'injection.....	66
4 ^o Rats sacrifiés deux jours après l'injection.	67

5° Rats sacrifiés quatre jours après l'injection	69
6° Rats sacrifiés sept jours après l'injection.....	71
7° Rats sacrifiés onze jours après l'injection.....	79
8° Rats sacrifiés vingt jours après l'injection.....	81
IV. — DISCUSSION ET CONCLUSIONS	81
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	88
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	91
TABLE DES MATIÈRES.....	93

Imprimé par R. BUSSIÈRE
à Saint-Amand (Cher), France. — 11-10-1939.

